

**EFFORTS VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE
LA DAPHNIPHYLLINE PAR UNE STRATÉGIE DE
MÉTATHÈSE D'ALCÈNES À RELAIS**

par

Jasmin Douville

Thèse présentée au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de docteur ès sciences (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, octobre 2010



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-70622-0
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-70622-0

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

Le 28 octobre 2010

*le jury a accepté la thèse de Monsieur Jasmin Douville
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Claude Spino
Directeur de recherche
Département de chimie

Professeur Claude Legault
Membre
Département de chimie

Monsieur Jean Burnell
Membre externe
Université de Dalhousie, Département de chimie

Professeur Jean Lessard
Président-rapporteur
Département de chimie

*On a dit souvent qu'une hypothèse scientifique qui ne peut se heurter
à aucune contradiction n'est pas loin d'être une hypothèse inutile.
De même, une expérience qui ne rectifie aucune erreur,
qui est platement vraie, sans débat, à quoi sert-elle ?*

Gaston Bachelard, *La formation de l'esprit scientifique*, 1938

SOMMAIRE

Le premier chapitre de cette thèse fait état d'études modèles pour une réaction de métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle avec clivage d'un auxiliaire chiral en tandem particulièrement défavorisée. La synthèse des substrats modèles amides et amines y est décrite et les résultats de métathèse y sont présentés. Ces résultats ont mené au développement d'une stratégie de métathèse d'alcènes à relais qui est discutée et appliquée sur un substrat modèle amide.

Le second chapitre présente dans un premier temps l'application de la métathèse d'alcènes à relais sur un substrat possédant les chaînes latérales appropriées pour nos efforts synthétiques vers la daphniphylline. Une séquence synthétique mettant en vedette une réaction de cyclopropanation d'un énamide par un diazoacétate est présentée, d'abord sur un substrat modèle puis sur le système menant à la daphniphylline. Une stratégie d'iodoétherification-cyclisation radicalaire est aussi abordée.

Le troisième chapitre traite de nos efforts dans le but de développer une cascade de biscyclisation radicalaire particulièrement ambitieuse. Une modification de la stratégie impliquant une fragmentation d'un lien C-Sn comme force motrice est aussi discutée. Nos travaux visant à dénicher un dérivé cristallin afin de déterminer la stéréochimie de nos substrats y sont également présentés.

Finalement, le quatrième chapitre expose les résultats préliminaires obtenus dans le cadre du développement d'une nouvelle cascade radicalaire impliquant une cyclisation 5-*exo-trig* dans un premier temps suivie d'une allylation ou d'une diénylation intermoléculaire. Une étude modèle est décrite avant de passer à une discussion quant à l'application de cette approche sur un système menant à la daphniphylline.

Mots clés : Synthèse totale, daphniphylline, métathèse d'alcènes, chimie radicalaire, cyclopropanation

REMERCIEMENTS

Entreprendre un doctorat est facile. Persévérez à travers les épreuves et les moments plus ardues où le découragement prend le dessus et la motivation prend le bord l'est moins. Toutefois, cette thèse a pu prendre forme grâce à un grand nombre de personnes qui m'ont épaulé et qui m'ont aidé à mener le navire à bon port.

Ma famille a été d'un support inestimable pour traverser ces 8 années universitaires et je souhaite leur adresser ma reconnaissance. À mes parents, Sylvie et Richard, qui m'ont appris la valeur du travail et de la persévérance. À mon frère, Jonathan, qui m'a appris que la voie la plus directe n'est pas toujours le meilleur chemin pour se rendre à destination. À ma sœur, Julie, qui m'a inspiré à faire des études doctorales.

Marianne, tu es la plus belle découverte que j'ai faite pendant mon doctorat. La dernière année a été difficile pour moi au laboratoire, mais tu as toujours été près de moi pour me rappeler ce qui est important. Merci de ton support, de tes encouragements et de ton amour. Je t'aime, et j'ai hâte de commencer avec toi la prochaine étape.

Ensuite, d'un point de vue plus professionnel... Claude, je te suis grandement reconnaissant de m'avoir confié ce projet de synthèse totale. Tu m'y as laissé toute la liberté que je voulais, tu m'as laissé me planter sur certains trucs que je tenais à essayer, mais surtout, tu m'as aidé à me relever quand j'en avais besoin. Je ne compte plus les fois où je suis entré dans ton bureau, complètement découragé et à bout de ressources, pour en sortir 15 minutes plus tard avec une motivation chargée à bloc et de nouvelles idées plein la tête. Tu m'as appris la valeur de l'initiative, de la créativité et de la persévérance. Je me souviendrai longtemps de nos conversations sur le thème de la chimie, ou de n'importe quoi d'autre, autour d'un bon verre de scotch ou de bière! On ne s'est peut-être pas rendu jusqu'à la daphniphylline, mais on en a appris gros en chemin!

Depuis janvier 2006, de nombreuses personnes sont passées par le labo et plusieurs y sont encore. Ces gens ont fait et font toujours du labo un endroit excessivement convivial et agréable pour faire de la science. En ordre chronologique de leur départ, Krikri, Ti-Gars, Luc (Géant rouuux!), Marc-André,

Joannie, Stéphanie, Stéphane, Frank the Tank, Christophe, David, Mélissa, Amé, Alex et Riadh. Je remercie également le groupe actuel, composé de Dana, Francis, Pascal, Simon, Louis-Philippe, Martin et Marie-Michèle. Ce groupe de recherche a donné lieu à de nombreuses conversations des plus stimulantes. Je sais que je pouvais être exigeant dans le laboratoire et certainement parfois désagréable, je m'en excuse! Je vous suis redevable, à tous et à chacun, pour votre support et votre contribution au projet et à la vie du labo!

Les semaines d'un étudiant au doctorat peuvent parfois être longues et pénibles. D'autre fois, elles sont couronnées de petites victoires. Les réunions hebdomadaires du Club des Six m'ont permis d'oublier les échecs et de célébrer les succès en bonne compagnie. Dans l'ordre ou dans le désordre, Hugues, FLq, Pat Marchand, Pat Arpin, Manu, Ford, Amos, Flammy Flamme, Jo'Bo, Dolbo et Ladouce, merci à vous tous. Ces moments houblonnés en votre compagnie ont été d'une valeur inestimable. Longue vie au Club!

Une mention spéciale à Robin et Gary, deux membres du groupe Bélanger avec qui j'ai partagé des discussions des plus enrichissantes!

La vie d'un doctorant est rendu ô combien plus facile par le personnel de soutien et les professionnels du département. Merci à Maurice et François au magasin, Solange et Sylvie au secrétariat, Daniel à la cristallographie, Gaston et Soan à la spectrométrie de masse, Norm au RMN, Réal le souffleur de verre et Michel Trottier qui m'a bien souvent dépanné! Il y a un petit peu de toutes ces personnes dans ce document. Je remercie tout spécialement Jean-Marc, qui a été pour moi un mentor en chimie organique durant mon bac, puis un exemple à suivre lorsque j'ai eu la chance d'avoir des charges de cours.

Mes remerciements s'adressent ensuite à mon jury de thèse, les Prs Jean Lessard, Claude Legault et Jean Burnell qui ont gentiment accepté de réviser mon travail. Un merci tout spécial au Pr Burnell, qui s'est déplacé de Halifax pour assister à ma soutenance de thèse!

Ce travail a été rendu possible par le CRSNG, le FQRNT, l'Université de Sherbrooke et Boehringer Ingelheim qui ont contribué financièrement à mon succès. L'argent, c'est le nerf de la guerre!

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	II
REMERCIEMENTS	III
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VIII
LISTE DES TABLEAUX	XI
LISTE DES FIGURES	XII
LISTE DES ÉQUATIONS	XIII
LISTE DES SCHÉMAS	XIV
INTRODUCTION.....	1
I.1. Les alcaloïdes issus des Daphniphyllacées.....	1
I.1.1. Structures et classification	1
I.1.2. Biosynthèse du squelette daphnane.....	2
I.1.2. Bioactivités des alcaloïdes issus des Daphniphyllacées	6
I.1.3. Synthèses totales de composés de la classe de type daphniphylline (I-1)	6
I.1.3.1. Synthèse biomimétique du (\pm)-homodaphniphyllate de méthyle (I-39).....	6
I.1.3.2. Synthèse classique du (\pm)-homodaphniphyllate de méthyle (I-39)	8
I.1.3.3. Synthèse énantioenrichie de la (+)-codaphniphylline (I-59)	9
I.2. Origines du projet	12
I.2.1. (-)- <i>p</i> -Menthane-3-carboxaldéhyde	13
I.2.2. Réarrangement sigmatropique [3,3] d'isocyanates.....	14
I.2.3. RCM / clivage d'un auxiliaire chiral en tandem	14
I.2.4. Métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle à relais.....	16
I.3. Objectifs et stratégies	17
I.3.1. Rétrosynthèse de première génération	17
I.3.2. Études modèles de RCM.....	19
I.3.3. Rétrosynthèse de deuxième génération.....	19
CHAPITRE 1 : ÉTUDES MODÈLES DE RCM.....	22
1.1. Introduction.....	22
1.2. Étude modèle de métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle classique sur des amides	22
1.2.1. Synthèse des substrats modèles amides.....	23

1.2.2. Résultats de métathèses sur les amides modèles 1-25 et 1-26	28
1.3. Étude modèle de métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle classique sur des amines	29
1.3.1. Synthèse des substrats modèles aminés.....	30
1.3.2. Résultats de métathèses classiques sur l'amine modèle 1-35	31
1.4. Métathèse à relais couplée au clivage de l'auxiliaire chiral par RCM	32
1.4.1. Synthèse du substrat modèle incorporant la chaîne de relais	33
1.4.2. Résultats de métathèses à relais sur le substrat modèle 1-45	34
1.4.3. Substrat modèle incorporant la chaîne de relais modifiée.....	36
CHAPITRE 2 : CYCLOPROPANATIONS ET FRAGMENTATIONS.....	39
2.1. Introduction.....	39
2.2. Réactions de cyclopropanation par des composés diazocarbonylés.....	40
2.2.1. Réaction de transfert de diazo de Regitz	40
2.2.2. Réactivité et mécanisme.....	41
2.3. Synthèse de l'énamide 2-3	44
2.4. Étude de cyclopropanation et de fragmentation sur l'énamide modèle 2-28	46
2.4.1. Étude modèle de cyclopropanation	46
2.4.2. Étude modèle de fragmentation ionique.....	49
2.4.3. Étude modèle de fragmentation radicalaire.....	50
2.5. Synthèse du bicyclic 2-5	51
2.5.1. Séquence cyclopropanation – alkylation – fragmentation	51
2.5.2. Séquence cyclopropanation par un vinyl diazoacétate – fragmentation	52
2.6. Stratégie d'iodoéthérisation – cyclisation radicalaire	56
2.6.1. Précédents en iodoéthérisation – cyclisation radicalaire d'énamides.....	57
2.6.3. Iodoéthérisation – cyclisation radicalaire sur l'énamide modèle 2-28	58
2.6.3. Iodoéthérisation – cyclisation radicalaire sur l'énamide 2-3	59
CHAPITRE 3 : BISCYCLISATIONS RADICALAIRES.....	63
3.1. Introduction.....	63
3.2. Études de biscyclisation radicalaire.....	64
3.2.1. Précédents de cyclisations 5- <i>exo-trig</i> d'un radical primaire sur un amide α,β -insaturé	65
3.2.2. Précédents de cyclisations 6- <i>exo-trig</i> d'un radical α -carbamoylé	66
3.2.3. Essais de cascades de cyclisations radicalaires	68

3.3. Biscyclisation radicalaire sur un système plus rigide	69
3.3.1. Précédents de cyclisations de Vilsmeier-Haack d'allylsilanes sur des amides activés	70
3.3.2 Étude modèle de cyclisation de Vilsmeier-Haack de type 8- <i>endo</i>	71
3.4. La fragmentation β d'un lien C-Sn comme force motrice	73
3.4.1. Précédents d'allylations radicalaires	75
3.4.2. Synthèse du précurseur de biscyclisation radicalaire	76
3.4.3. Essais de biscyclisation radicalaire	86
3.5. À la recherche d'un intermédiaire cristallin	87
3.6. Projets futurs	90
CHAPITRE 4 : CASCADE DE CYCLISATION RADICALAIRE SUIVIE D'UNE ALLYLATION/VINYLIATION/ALLÉNYLIATION INTERMOLECULAIRE	93
4.1. Introduction	93
4.2. Précédents de cyclisation / piégeage en cascade	94
4.2.1. Cyclisation 5- <i>exo-trig</i> / allylation intermoléculaire radicalaire en cascade	94
4.2.2. Cyclisation 5- <i>exo-trig</i> / vinylation intermoléculaire radicalaire en cascade	95
4.3. Cascades radicalaires sur le système modèle	95
4.3.1. Cyclisation 5- <i>exo-trig</i> / allylation intermoléculaire radicalaire en cascade modèle ...	96
4.3.2. Cyclisation 5- <i>exo-trig</i> / diénylation intermoléculaire radicalaire en cascade modèle.	97
4.4. Cascades radicalaires sur le système menant à la daphiphylline	98
4.5. Projets futurs	102
CONCLUSION GÉNÉRALE	105
PARTIE EXPÉRIMENTALE	107
Remarques générales	107
Modes opératoires	109
RÉFÉRENCES ET NOTES	178
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS	183
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES CARBONES	288
ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ RAC-2-30320	
ANNEXE 4 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ 2-73	327
ANNEXE 5 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ 3-116	339

LISTE DES ABRÉVIATIONS

acac	Acétylacétonato
acam	Acétylacétamido
AB quart	Quadruplet AB
ABSA	Azoture de <i>p</i> -acétamidobenzènesulfonyle
Ac	Acétate
ACCN	1,1'-Azobis(cyclohexanecarbonitrile)
add	Addition
AIBN	Azobis- <i>i</i> -butyronitrile
All	Allyle
Ar	Aryle
BBEDA	N,N'-Bis(benzylidène)éthylènediamine
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bn	Benzyle
Boc	<i>t</i> -Butoxycarbonyle
Bu	Butyle
Cat	Catalyseur ou catalytique
cap	Caprolactame
CDI	Carbonyle diimidazole
CoA	Coenzyme A
conc	Concentré
corr	Rendement corrigé en fonction du produit de départ récupéré
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
d	Doublet
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-Dichloroéthane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DIBAL-H	Hydruure de di- <i>i</i> -butylaluminium
DIPEA	Di- <i>i</i> -propyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide

DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DTBMP	2,6-Di- <i>t</i> -butyl- <i>N</i> -méthylpyridine
E	Électrophile
e.d.	Excès diastéréoisomérique
EDA	Diazoacétate d'éthyle
EDCI	1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
Et	Éthyle
Fmoc	Fluorénylméthoxycarbonyle
gén	Génération
GP	Groupement protecteur
HATU	Hexafluorophosphate de (2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetraméthyl-uronium)
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HOBT	Hydroxybenzotriazole
HOMO	Orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
IR	Infrarouge
KAPA	3-Aminopropylamidure de potassium
L	Ligand
LDA	Di- <i>i</i> -propylamidure de lithium
LUMO	Orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie
m	Multiplet
Me	Méthyle
MOM	Méthoxyméthyle
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
Nu	Nucléophile
Oct	Octanoate
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot
Ox	Oxydation
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PDC	Dichromate de pyridinium

pfb	Perfluorobutyrate
Ph	Phényle
Piv	Pivaloate
Pr	Propyle
q	Quadruplet
quint	Quintuplet
<i>rac</i>	Racémique
r.d.	Ratio diastéréoisomérique
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RCM	Métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle
s	Singulet
S _N 2'	Substitution nucléophile allylique d'ordre 2
SOMO	Orbitale moléculaire à demi occupée
SMBR	Spectre de masse de basse résolution
SMHR	Spectre de masse de haute résolution
t	Triplet
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>t</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>t</i> -Butyldiphénylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
tfa	Trifluoroacétate
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Tri- <i>i</i> -propylsilyle
TM	Tamis moléculaire
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMP	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine
TMS	Triméthylsilyle
Ts	Toluènesulfonyle
UV	Ultra-violet

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1-1. Addition du lithien dérivé de 1-12 sur l'auxiliaire 1-69	26
Tableau 1-2. Résultats de RCM des substrats modèles 1-25 et 1-26	29
Tableau 1-3. Résultats de RCM du substrat modèle 1-35	32
Tableau 2-1. Résultats de cyclopropanation du substrat modèle 2-28	48
Tableau 2-2. Résultats de cyclopropanation de l'énamide 2-28 par le diazo 2-50	54
Tableau 3-1. Essais de cyclisation 8- <i>endo</i> de l'amide modèle 3-49	73
Tableau 3-2. Essais de déprotection par RCM du composé 3-94	83
Tableau PE-1. Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.....	107

LISTE DES FIGURES

Figure I-1. Membres typiques de chacune des six classes des alcaloïdes issus des Daphniphyllacées.	2
Figure I-2. Espèce activée pour la fragmentation induite par le DIBAL-H.....	7
Figure I-3. Catalyseur de Grubbs de seconde génération (I-81).	15
Figure 1-1. Composés modèles 1-96 et 1-97 et intermédiaire 1-93 menant à la daphniphylline.	23
Figure 1-2. Structure suggérée du produit issu de la réduction de l'iodure vinylique 1-14	25
Figure 1-3. Catalyseurs de Grubbs de seconde génération I-81 et de Grubbs-Nolan 1-29	28
Figure 1-4. Chélation potentielle du métallacycle par l'oxygène de l'amide.....	29
Figure 2-1. Réactivité relative de différents composés diazocarbonylés.	42
Figure 2-2. Réactivité relative de différents catalyseurs de cyclopropanation.....	42
Figure 2-4. Diagramme ORTEP du composé <i>rac</i> - 2-30	48
Figure 2-5. Diagramme ORTEP du composé 2-73	61
Figure 3-1. Structures proposées des produits de protodésilylation.....	73
Figure 3-2. Complexe stable proposé de l'alkylidène de ruthénium.....	84
Figure 3-3. Diagramme ORTEP du composé 3-116	90

LISTE DES ÉQUATIONS

Équation 2-1	39
Équation 2-2	39
Équation 2-3	40
Équation 3-1	73

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma I-1.....	3
Schéma I-2.....	3
Schéma I-3.....	4
Schéma I-4.....	5
Schéma I-5.....	7
Schéma I-6.....	8
Schéma I-7.....	9
Schéma I-8.....	11
Schéma I-9.....	12
Schéma I-10.....	13
Schéma I-11.....	14
Schéma I-12.....	15
Schéma I-13.....	16
Schéma I-14.....	18
Schéma I-15.....	19
Schéma I-16.....	20
Schéma 1-1.....	22
Schéma 1-2.....	23
Schéma 1-3.....	24
Schéma 1-4.....	24
Schéma 1-5.....	25
Schéma 1-6.....	26
Schéma 1-7.....	27
Schéma 1-8.....	27
Schéma 1-9.....	28
Schéma 1-10.....	30
Schéma 1-11.....	31
Schéma 1-12.....	32
Schéma 1-13.....	33

Schéma 1-14.....	34
Schéma 1-15.....	34
Schéma 1-16.....	35
Schéma 1-17.....	36
Schéma 1-18.....	37
Schéma 1-19.....	37
Schéma 2-1.....	39
Schéma 2-2.....	41
Schéma 2-3.....	41
Schéma 2-4.....	43
Schéma 2-5.....	44
Schéma 2-6.....	44
Schéma 2-7.....	45
Schéma 2-8.....	45
Schéma 2-9.....	46
Schéma 2-10.....	47
Schéma 2-11.....	47
Schéma 2-12.....	48
Schéma 2-13.....	49
Schéma 2-14.....	50
Schéma 2-15.....	50
Schéma 2-16.....	51
Schéma 2-17.....	52
Schéma 2-18.....	53
Schéma 2-19.....	54
Schéma 2-20.....	55
Schéma 2-21.....	55
Schéma 2-22.....	56
Schéma 2-23.....	57
Schéma 2-24.....	58
Schéma 2-25.....	58
Schéma 2-26.....	59

Schéma 2-27.....	60
Schéma 2-28.....	60
Schéma 2-29.....	61
Schéma 2-30.....	62
Schéma 3-1.....	63
Schéma 3-2.....	64
Schéma 3-3.....	65
Schéma 3-4.....	66
Schéma 3-5.....	66
Schéma 3-6.....	67
Schéma 3-7.....	67
Schéma 3-8.....	68
Schéma 3-9.....	69
Schéma 3-10.....	70
Schéma 3-11.....	70
Schéma 3-12.....	71
Schéma 3-13.....	71
Schéma 3-14.....	72
Schéma 3-15.....	72
Schéma 3-16.....	74
Schéma 3-17.....	75
Schéma 3-18.....	75
Schéma 3-19.....	76
Schéma 3-20.....	77
Schéma 3-21.....	77
Schéma 3-22.....	78
Schéma 3-23.....	79
Schéma 3-24.....	79
Schéma 3-25.....	80
Schéma 3-26.....	81
Schéma 3-27.....	81
Schéma 3-28.....	82

Schéma 3-29.....	83
Schéma 3-30.....	84
Schéma 3-31.....	85
Schéma 3-32.....	86
Schéma 3-33.....	87
Schéma 3-34.....	88
Schéma 3-35.....	89
Schéma 3-36.....	89
Schéma 3-37.....	91
Schéma 4-1.....	93
Schéma 4-2.....	94
Schéma 4-3.....	95
Schéma 4-4.....	96
Schéma 4-5.....	97
Schéma 4-6.....	97
Schéma 4-7.....	98
Schéma 4-8.....	98
Schéma 4-9.....	99
Schéma 4-10.....	99
Schéma 4-11.....	100
Schéma 4-12.....	100
Schéma 4-13.....	101
Schéma 4-14.....	101
Schéma 4-15.....	102
Schéma 4-16.....	102
Schéma 4-17.....	104

INTRODUCTION

De tout temps, en tout lieu, l'Homme a puisé son inspiration de la nature. Claude Monet y a trouvé la beauté des nymphéas et les a représentés sur des dizaines de toiles. Léonard de Vinci a imaginé l'hélicoptère en observant des libellules. Tant les artistes que les ingénieurs puisent des influences de la nature qu'ils mettent à profit dans leur domaine respectif. Il en est de même pour les chimistes, pour qui les produits naturels complexes représentent autant d'opportunités de repousser les frontières des méthodologies chimiques établies.¹ Cependant, la créativité mise en œuvre lors du design de stratégies de synthèse peut sembler cloîtrée par les limitations intrinsèques de ces méthodes connues. Or, ces limitations devraient plutôt être vues comme des opportunités de développement de nouvelles transformations chimiques. Ainsi, le désir d'installer une certaine fonctionnalité chimique ou un motif structural donné à partir d'un substrat disponible devient la source d'inspiration pour le chimiste de synthèse. Ces considérations nous ont mené à nous intéresser à la daphniphylline (**I-1**), alcaloïde triterpénique complexe dont aucune synthèse n'a, à ce jour, été complétée. Nos efforts vers la synthèse totale de cet alcaloïde seront donc décrits dans cette thèse.

I.1. Les alcaloïdes issus des Daphniphyllacées

Environ 200 alcaloïdes ont été à ce jour isolés de la famille d'arbustes des Daphniphyllacées, regroupant treize espèces répandues en Asie.² La première mention dans la littérature de ces composés remonte à 1909 alors que Yagi a rapporté avoir isolé la daphnimacrine, un alcaloïde de type C₃₀, à partir de l'écorce et des feuilles de *Daphniphyllum macropodum* Miquel.³ Le feuillage caduc de cet arbre possède la caractéristique de demeurer en place tout l'hiver jusqu'à ce que les jeunes pousses soient arrivées à maturité au printemps. Cette spécificité a valu à cet arbre le nom de *Yuzuriha*, ce qui peut être librement traduit du Japonais comme signifiant « transférer les feuilles d'une main à l'autre ».⁴

I.1.1. Structures et classification

Ce n'est toutefois qu'avec les recherches d'Hirata, débutées en 1966, que les structures des premiers alcaloïdes de cette famille ont pu être élucidées.⁵ Hirata a démontré que la daphnimacrine de Yagi était en fait un mélange de plusieurs alcaloïdes. À partir de ce mélange, un certain nombre de composés ont

été isolés et caractérisés. Le premier composé à avoir révélé ses secrets, et le plus abondant composant de la daphnimacrine, a été baptisé daphniphylline (**I-1**). Depuis ce jour, un grand nombre de nouveaux alcaloïdes ont été isolés de différents membres de la famille des Daphniphyllacées puis caractérisés, principalement par Yamamura et Hirata. Leurs travaux ont permis d'établir une classification divisée en six familles possédant des propriétés structurales communes.⁶ Ces classes regroupent les alcaloïdes de type daphniphylline (**I-1**), de type secodaphniphylline (**I-2**), de type yuzurimine (**I-3**), de type daphnilactone A (**I-4**), de type yuzurine (**I-5**) et finalement de type bukittingine (**I-6**) (figure 1).

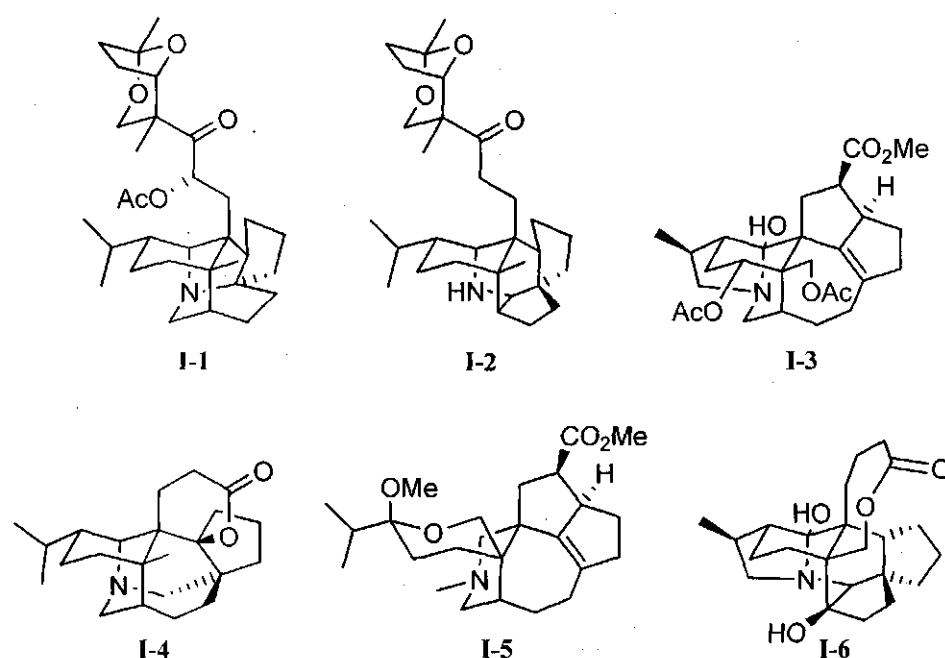


Figure I-1. Membres typiques de chacune des six classes des alcaloïdes issus des Daphniphyllacées.

I.1.2. Biosynthèse du squelette daphnane

Heathcock a proposé une biosynthèse pour les alcaloïdes du type daphniphylline (**I-1**) (schéma I-1).⁷ Cette voie a pour origine le squalène **I-7** et implique le squelette secodaphnane comme intermédiaire commun pour tous les alcaloïdes issus des Daphniphyllacées. Pour dériver le squalène **I-7** en squelette secodaphnane, quatre liens C-C (C-10 à C-14, C-6 à C-15, C-3 au méthyle de C-15 et C-7 au méthyle de C-10) doivent être formés. De plus, un atome d'azote doit être inséré entre les méthyles de C-15 et C-10. L'amine insaturée **I-8** permettrait d'établir un lien biosynthétique entre le squelette secodaphnane et le squelette daphnane.

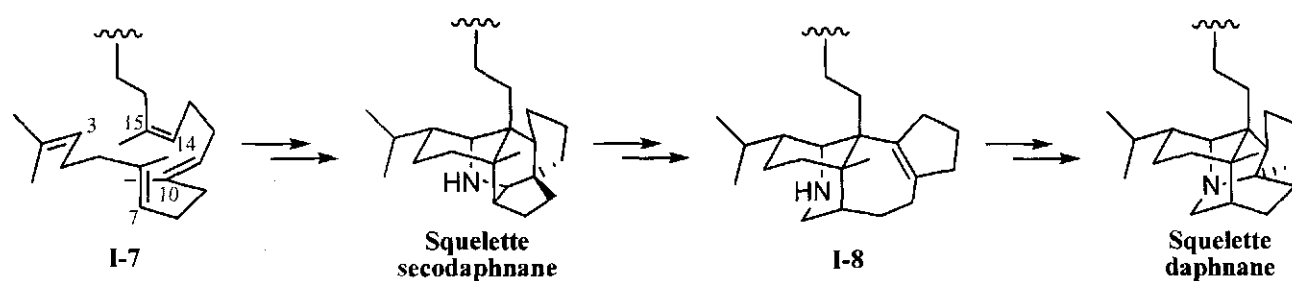


Schéma I-1.

La première étape proposée par Heathcock est la double oxydation du squalène **I-7** en dialdéhyde **I-9** (schéma I-2). La seconde étape impliquerait la condensation d'une amine primaire, probablement la pyridoxamine, sur l'un des carbonyles de **I-9**, menant à l'imine **I-10**. Un réarrangement prototropique de l'imine **I-10** jusqu'à l'imine **I-11** précéderait l'attaque d'un nucléophile aminé (possiblement la lysine) pour mener à l'intermédiaire **I-12**. Le composé **I-12** pourrait ensuite cycliser, formant ainsi le bicyclic **I-13**.

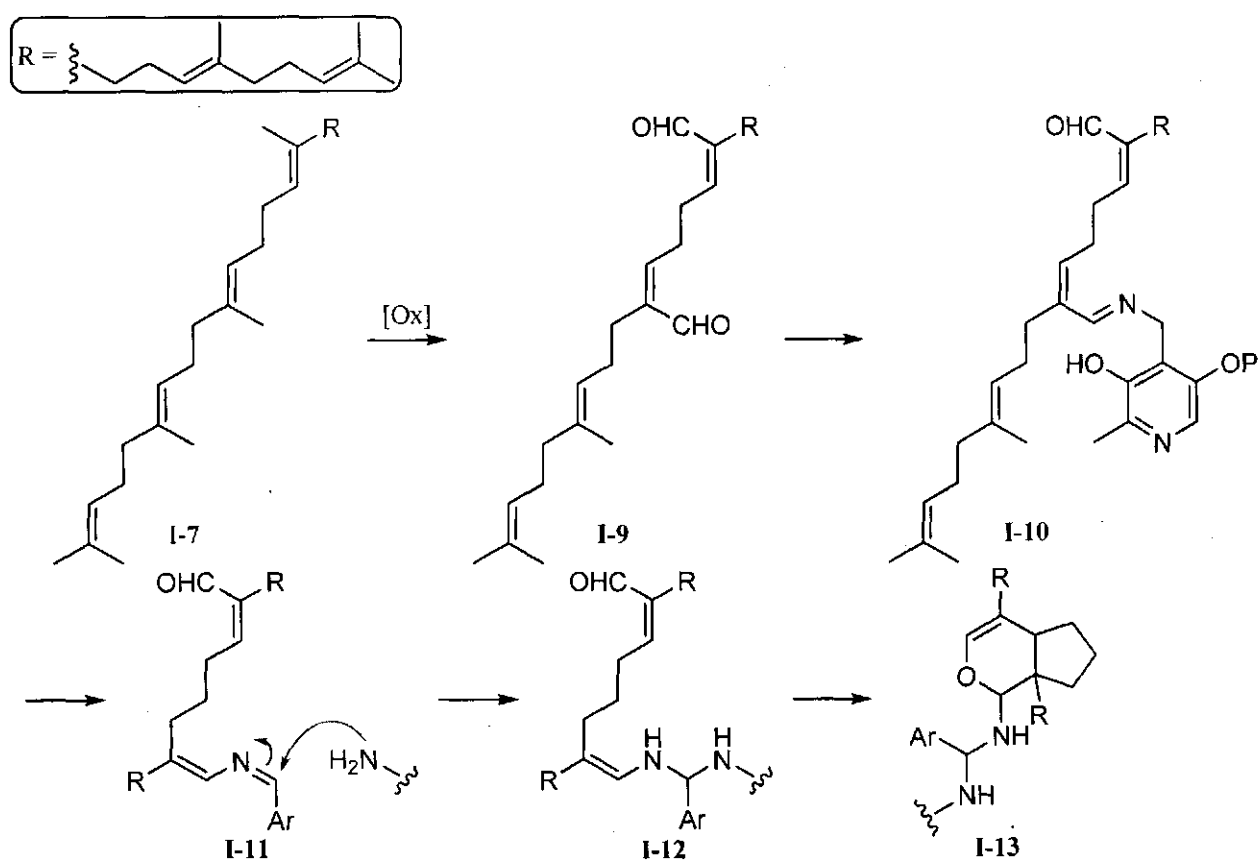


Schéma I-2.

Le composé **I-13**, par une séquence d'éliminations et d'additions promue par des transferts de protons, serait dérivé en dihydropyridine **I-17** (schéma I-3). Ce noyau dihydropyridine agirait comme hétérodiène dans une réaction de Diels-Alder intramoléculaire, formant le tétracycle **I-18**. Ce tétracycle réagirait à son tour dans une réaction de type Alder-ène, ce qui mènerait à l'alcaloïde **I-19**, nommé protodaphniphylline. La réduction du fragment isopropényle de **I-19** permettrait d'accéder au squelette secodaphnane.

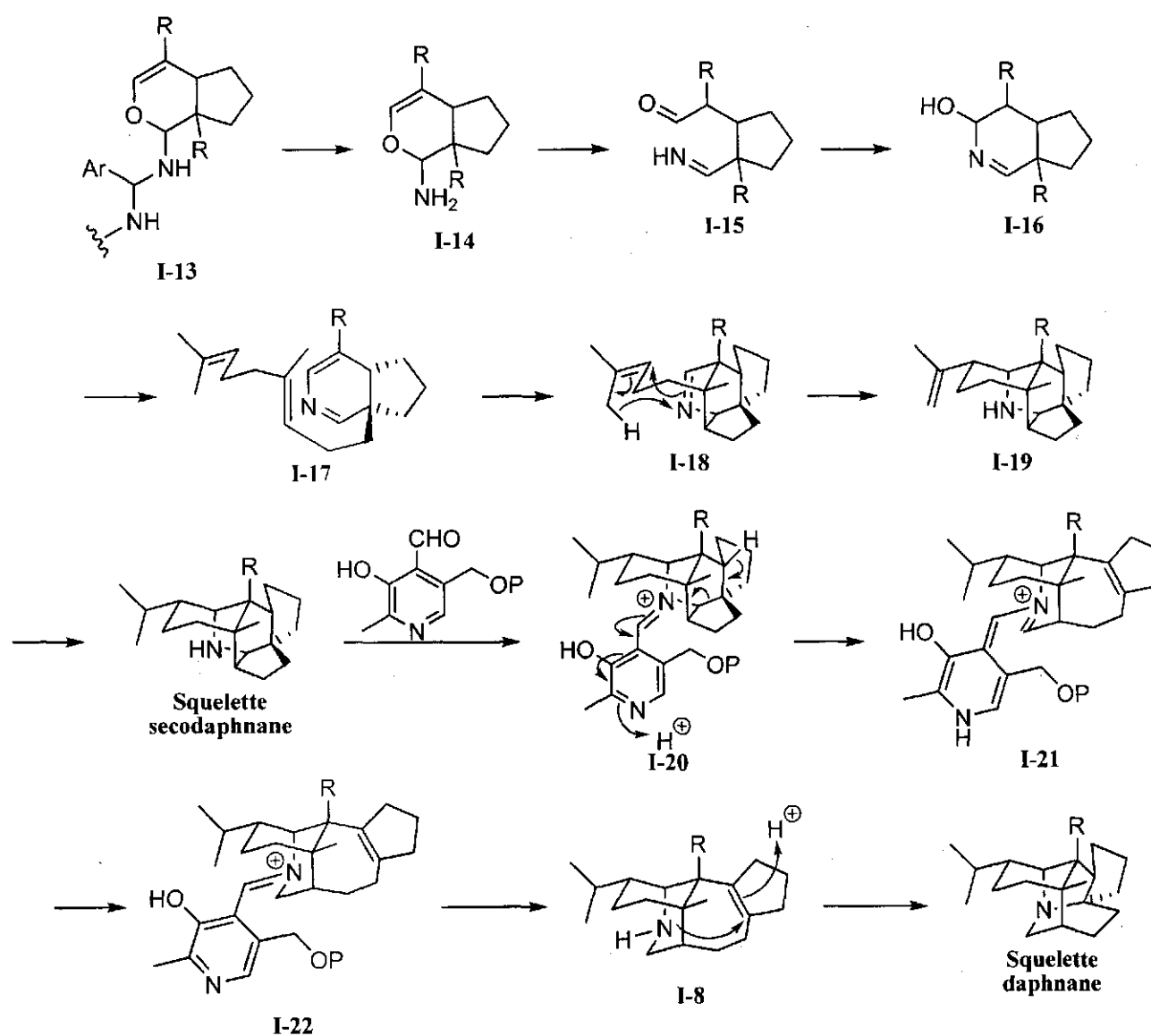


Schéma I-3.

Le squelette secodaphnane pourrait ensuite réagir avec le pyridoxal pour former l'iminium **I-20** (schéma I-3). La protonation de l'azote du noyau pyridine déclencherait la fragmentation de l'intermédiaire **I-20**, menant à l'iminium **I-21**. Cette fragmentation n'est pas sans rappeler la décarboxylation des acides aminés induite par le pyridoxal.⁸ Un réarrangement prototropique de **I-21** permettrait la réaromatisation du noyau pyridine de **I-22**, puis son hydrolyse, formant ainsi l'amine insaturée **I-8**. L'addition de l'amine sur la liaison double protonnée de **I-8** compléterait la formation du squelette daphnane.

Suzuki et Yamamura ont quant à eux proposé la biosynthèse du fragment cétal bicyclique retrouvé dans la daphniphylline (**I-1**) (schéma I-4).⁹ La première étape proposée impliquerait l'époxydation du squelette daphnane, menant au composé **I-23**. Cet époxyde serait ensuite ouvert par l'attaque de la liaison double et le carbocation **I-24** serait neutralisé par l'élimination d'un proton pour former l'intermédiaire **I-25**. Ce composé subirait une série d'oxydations jusqu'au diol dicétone **I-27** qui, après condensation, bouclerait le cétal bicyclique de **I-28**. Une oxydation et une acétylation par l'acétyl-CoA compléterait la biosynthèse de la daphniphylline (**I-1**).

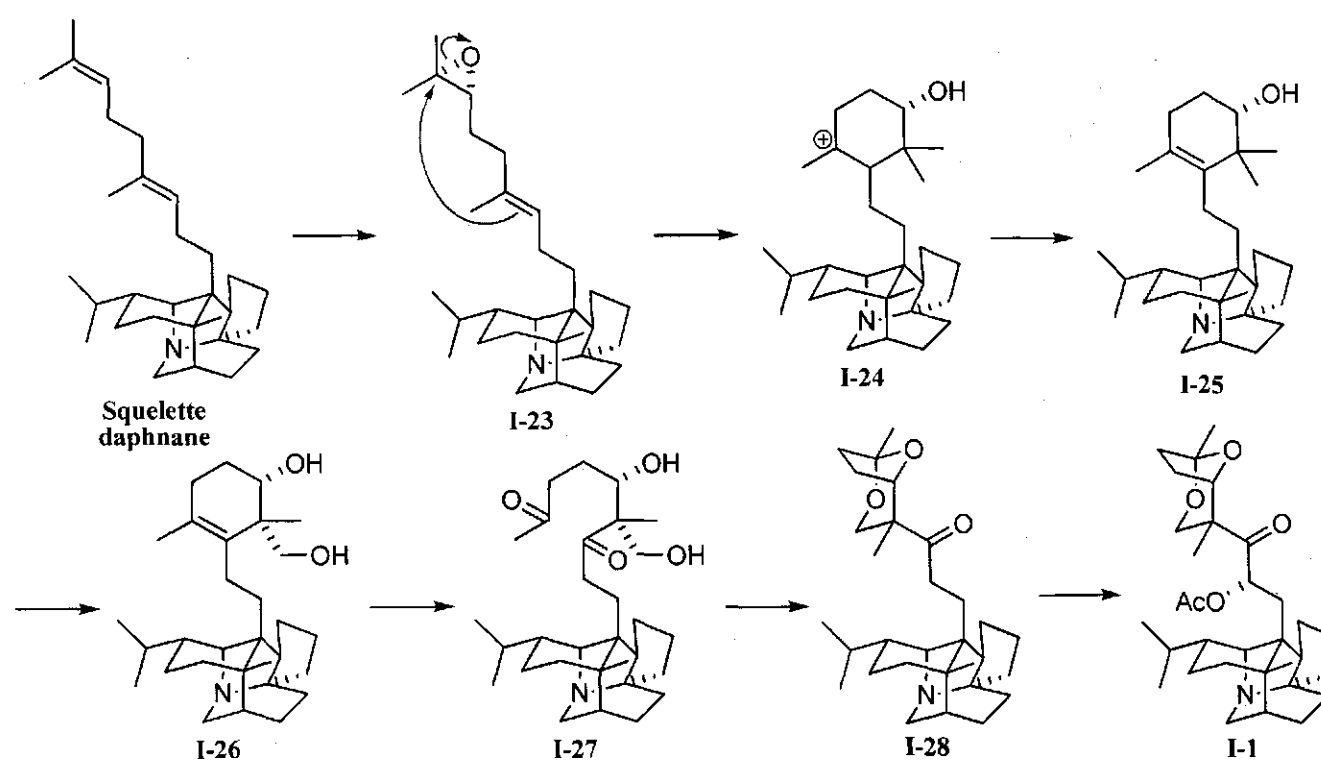


Schéma I-4.

L'étude de la biosynthèse de la daphniphylline (**I-1**) n'a toutefois jamais été faite de manière exhaustive. Par conséquent, il demeure impossible à ce jour de dire si le fragment cétal bicyclique se bâtit avant le pentacycle azoté ou après.

I.1.2. Bioactivités des alcaloïdes issus des Daphniphyllacées

Un certain nombre d'alcaloïdes issus des Daphniphyllacées ont démontré une cytotoxicité modérée *in vitro* contre la lignée cellulaire de lymphome de souris L1210¹⁰ et contre les lignées cellulaires tumorales P-388 et A-549.¹¹ Il a également été observé que certains membres de cette famille de composés naturels avaient un fort potentiel antioxydant à de faibles concentrations (2.0 µM), prévenant ainsi la dégradation par le H₂O₂ de cellules PC12 du rat (lignée cellulaire modèle pour la différenciation neuronale), une voie qui serait impliquée dans la maladie d'Alzheimer et de Parkinson.¹² Toutefois, de manière générale, les activités pharmacologiques des alcaloïdes issus des Daphniphyllacées demeurent un sujet peu développé en raison de la faible quantité de matériel disponible, ces alcaloïdes devant tous être obtenus par isolation. Ainsi, le développement de voies de synthèses efficaces et divergentes pourrait donner accès à des quantités appréciables de matériel dont les propriétés biologiques pourraient être étudiées plus en profondeur.

I.1.3. Synthèses totales de composés de la classe de type daphniphylline (I-1)

Les contributions les plus importantes en synthèse totale des composés issus de la famille des Daphniphyllacées proviennent du groupe du Pr Clayton H. Heathcock. Parmi ses travaux sur les alcaloïdes de la famille des Daphniphyllacées, trois synthèses de produits naturels incorporant le squelette daphnane ont été publiées.

I.1.3.1. Synthèse biomimétique du (±)-homodaphniphyllate de méthyle (I-39)

Heathcock et ses collaborateurs ont proposé que le squelette daphnane, tel qu'on le retrouve dans la daphniphylline (**I-1**), puisse provenir d'une cyclisation de l'amine insaturée **I-8** (schéma I-3). Afin de

démontrer la viabilité de cette hypothèse, une synthèse biomimétique du (\pm)-homodaphniphyllate de méthyle (**I-39**) a été entreprise, avec un composé semblable à l'amine insaturée **I-8** comme intermédiaire clé (schéma I-5).¹³ Ainsi, en trois étapes, le composé dibromé **I-30** a été obtenu à partir de l'éther d'énol éthylique **I-29**. Une réaction de Reformatsky intramoléculaire a permis d'isoler la lactone éther **I-31**. Une réduction de la lactone a mené au diol **I-32** qui a par la suite subi une oxydation dans les conditions de Swern. Étant peu stable, le dialdéhyde ainsi obtenu a immédiatement été traité avec de l'ammoniac gazeux pour mener à la formation de l'azadiène **I-33**. Cet intermédiaire est le précurseur d'une cascade de cycloaddition de Diels-Alder / réaction éne intramoléculaire catalysée par l'acide acétique, réaction biomimétique qui se produit dans le même ballon réactionnel que la condensation. L'adduit **I-34** est ensuite traité en conditions d'hydrogénation catalytique pour former l'amino-alcool saturé correspondant. Cet intermédiaire a ensuite subi une fragmentation induite par le DIBAL-H, ce qui a permis d'isoler l'amine insaturée **I-35**. Une espèce activée par 2 équivalents de DIBAL-H est à l'origine de cette fragmentation (figure I.2).¹⁴

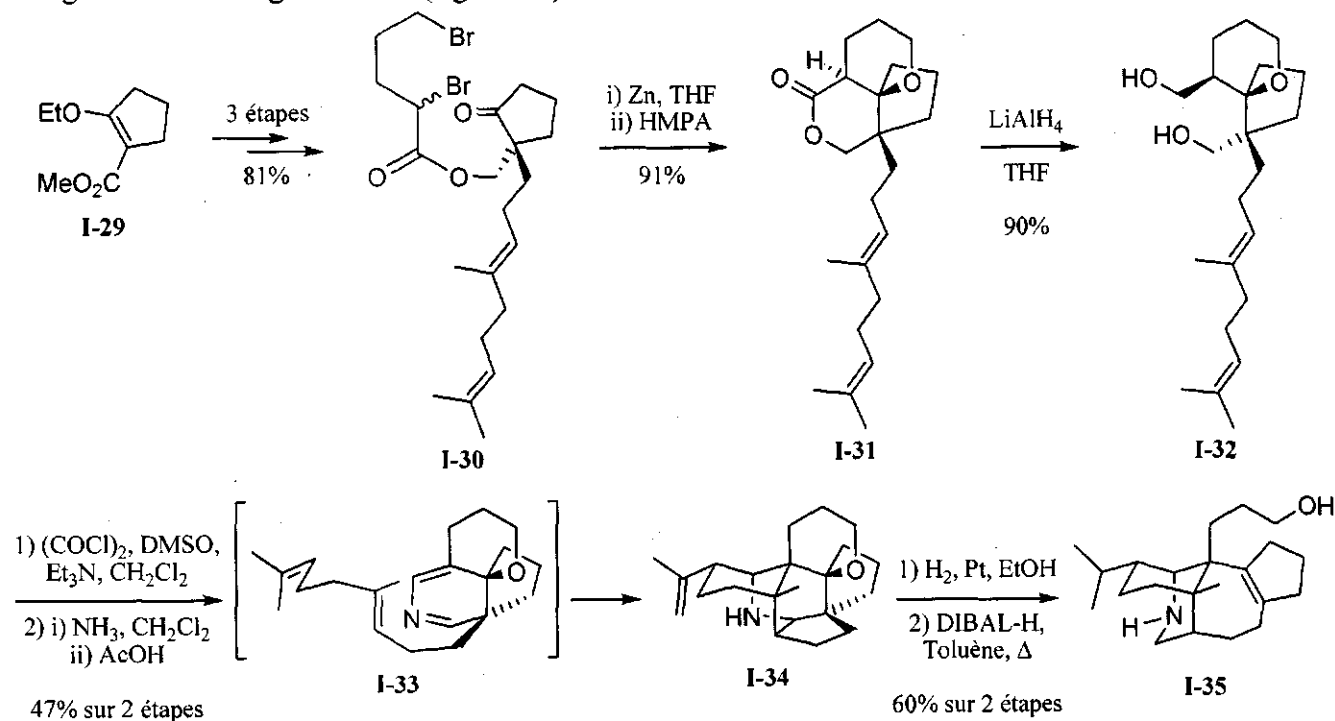


Schéma I-5.

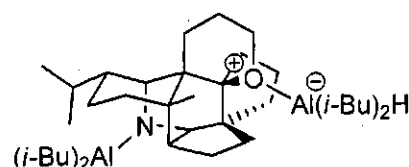
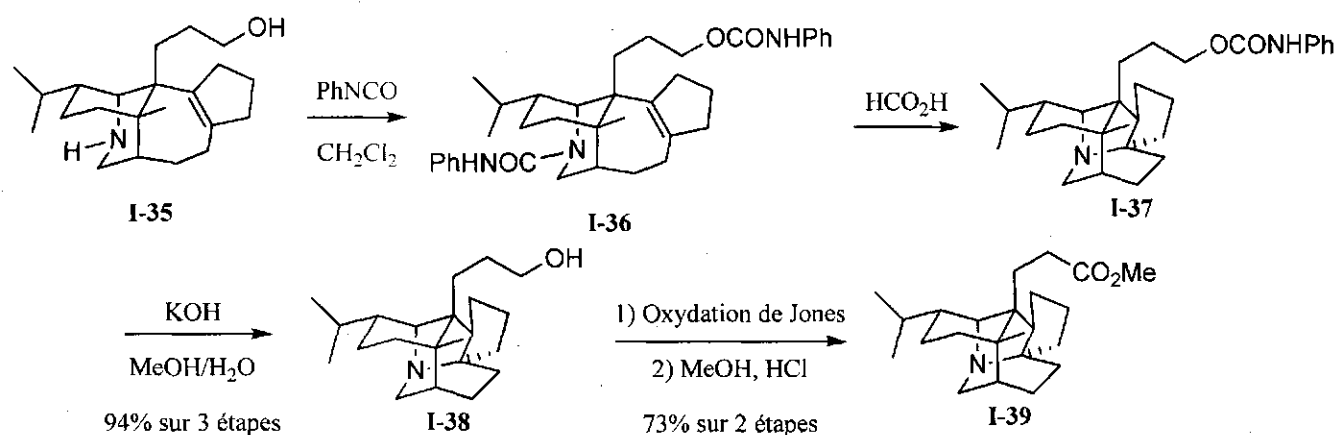


Figure I-2. Espèce activée pour la fragmentation induite par le DIBAL-H.

Le groupe de Heathcock a par la suite tenté de cycliser en conditions acides l'amine insaturée **I-35** pour former le squelette daphnane, sans succès. Cet échec serait possiblement dû à la protonation préférentielle de l'amine, rendant son doublet électronique non disponible pour participer à la cyclisation. Cependant, lorsque le biscarbamate **I-36** (schéma I-6) a été traité avec de l'acide formique à reflux, la formation de **I-37** a été observée de manière quasi-quantitative. Le carbamate **I-37** a alors été saponifié et l'alcool résultant a été oxydé jusqu'à l'acide correspondant dans les conditions de Jones. Cet acide a pu être estérifié selon le protocole de Fisher, complétant la synthèse totale du (±)-homodaphniphyllate de méthyle (**I-39**). Cette synthèse racémique parfaitement diastéréocontrôlée compte 13 étapes linéaires dans un rendement global de 13%. Heathcock a suggéré que la facilité avec laquelle le carbamate **I-36** cyclise pour donner le squelette daphnane pourrait signifier qu'un tel intermédiaire serait impliqué dans la biosynthèse de ces alcaloïdes, l'agent biosynthétique de carbamoylation étant le phosphate de carbamoyle.¹⁵



1.1.3.2. Synthèse classique du (±)-homodaphniphyllate de méthyle (**I-39**)

Heathcock et son groupe ont également publié une synthèse totale classique du (±)-homodaphniphyllate de méthyle (**I-39**) (schéma I-7).¹⁶ La séquence débute avec le céto acide **I-40** qui a été dérivé en céto amide **I-41** en 2 étapes. Un traitement acide a permis la formation du centre quaternaire lors de la cyclisation menant à **I-42**. L'amide **I-42** a alors été dérivé en 16 étapes à l'intermédiaire pentacyclique **I-43**. Cet intermédiaire, par un traitement avec du HCl et du H₂SO₄, a cyclisé dans une réaction de

Michael dans un bon rendement, bouclant ainsi le squelette daphnane de **I-44**. Le composé pentacyclique **I-44** a alors subi une série de transformations, le menant à l'acide **I-45**. Finalement, le (±)-homodaphniphyllate de méthyle (**I-39**) a été obtenu par réduction avec de l'hydrogène en présence du catalyseur de Pearlman, le $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, dans le méthanol, dans des conditions de pression et chaleur élevées. Toutefois, le (±)-homodaphniphyllate de méthyle (**I-39**) a été formé dans un mélange 1 : 1 avec son épimère **I-46**. La synthèse comporte 27 étapes linéaires et un rendement global de 0.5%.

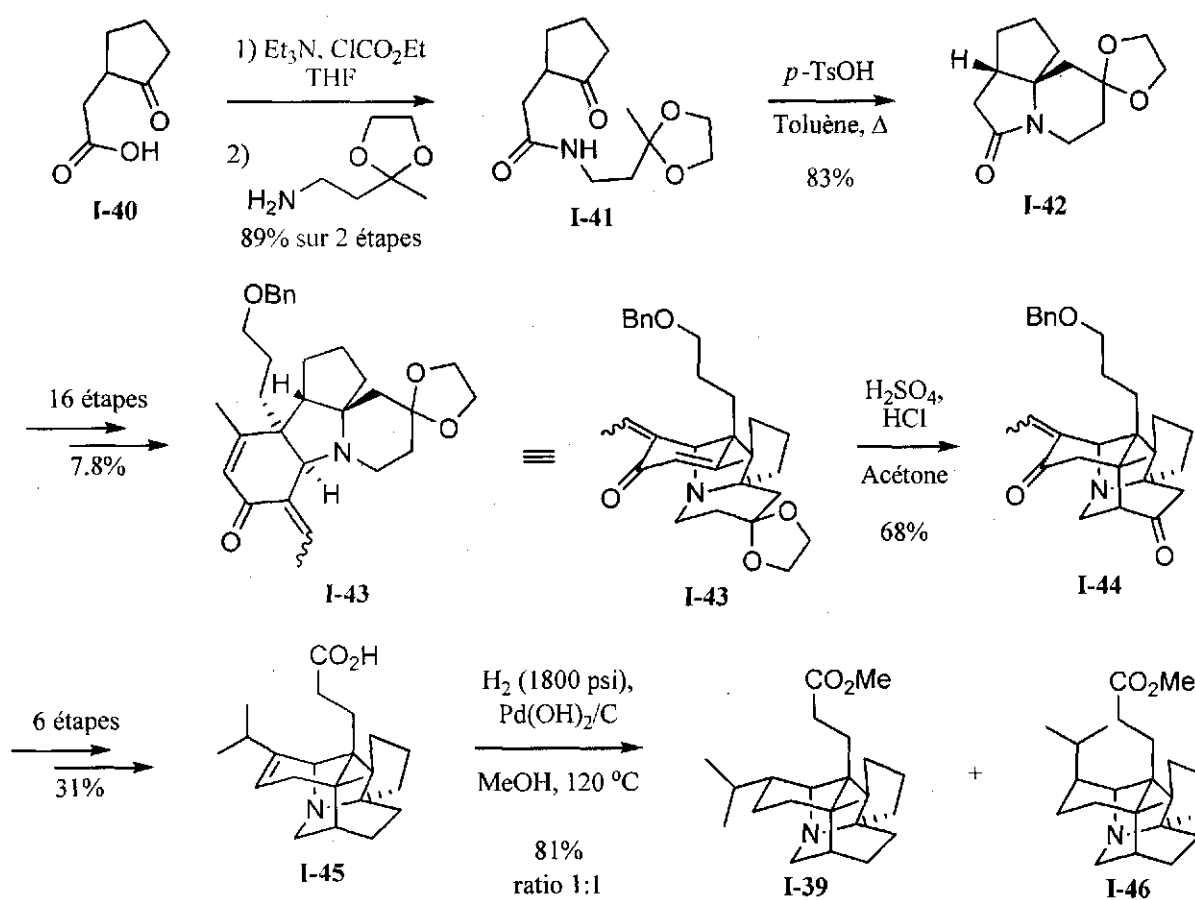


Schéma I-7.

1.1.3.3. Synthèse énantioenrichie de la (+)-codaphniphylline (**I-59**)

Une synthèse énantioenrichie de la (+)-codaphniphylline (**I-59**) a été rapportée par Heathcock et ses collaborateurs en exploitant l'approche biomimétique développée pour la synthèse du (±)-

homodaphniphyllate de méthyle (**I-39**).¹⁷ L'approche a toutefois été modifiée légèrement afin de palier au rendement modéré (47%) de la tétracyclisation pour passer de **I-32** à **I-34** (schéma I-5).

La modification implique de changer le cycle tétrahydropyrane (comme dans **I-31**) à un cycle tétrahydrofurane (comme dans **I-50**) (schéma I-8) afin de réduire l'encombrement stérique lors de la cycloaddition et de minimiser certaines réactions secondaires. Une hydrogénation stéréosélective de Noyori par résolution cinétique dynamique¹⁸ a permis d'accéder au cyclopentane énantioenrichi **I-48**. Cet intermédiaire a par la suite subi une série de transformations, permettant d'isoler le produit hexacyclique **I-52** dans un rendement de 63% pour les étapes d'hétéro-Diels-Alder et de réaction éne. Puis, dans une séquence similaire à la synthèse biomimétique du (±)-homodaphniphyllate de méthyle (**I-39**) (schémas I-5 et I-6), l'hexacycle **I-52** a été fragmenté puis cyclisé pour ainsi forger le squelette daphnane de **I-55**. L'anion résultant de la déprotonation de **I-56** a ensuite réagi avec l'aldéhyde **I-57**, menant au composé **I-58**. Finalement, une oxydation et un traitement par un amalgame Al-Hg ont permis de compléter la synthèse énantioenrichie de la (+)-codaphniphylline (**I-59**) en 20 étapes (plus longue séquence linéaire) dans un rendement global de 14%.

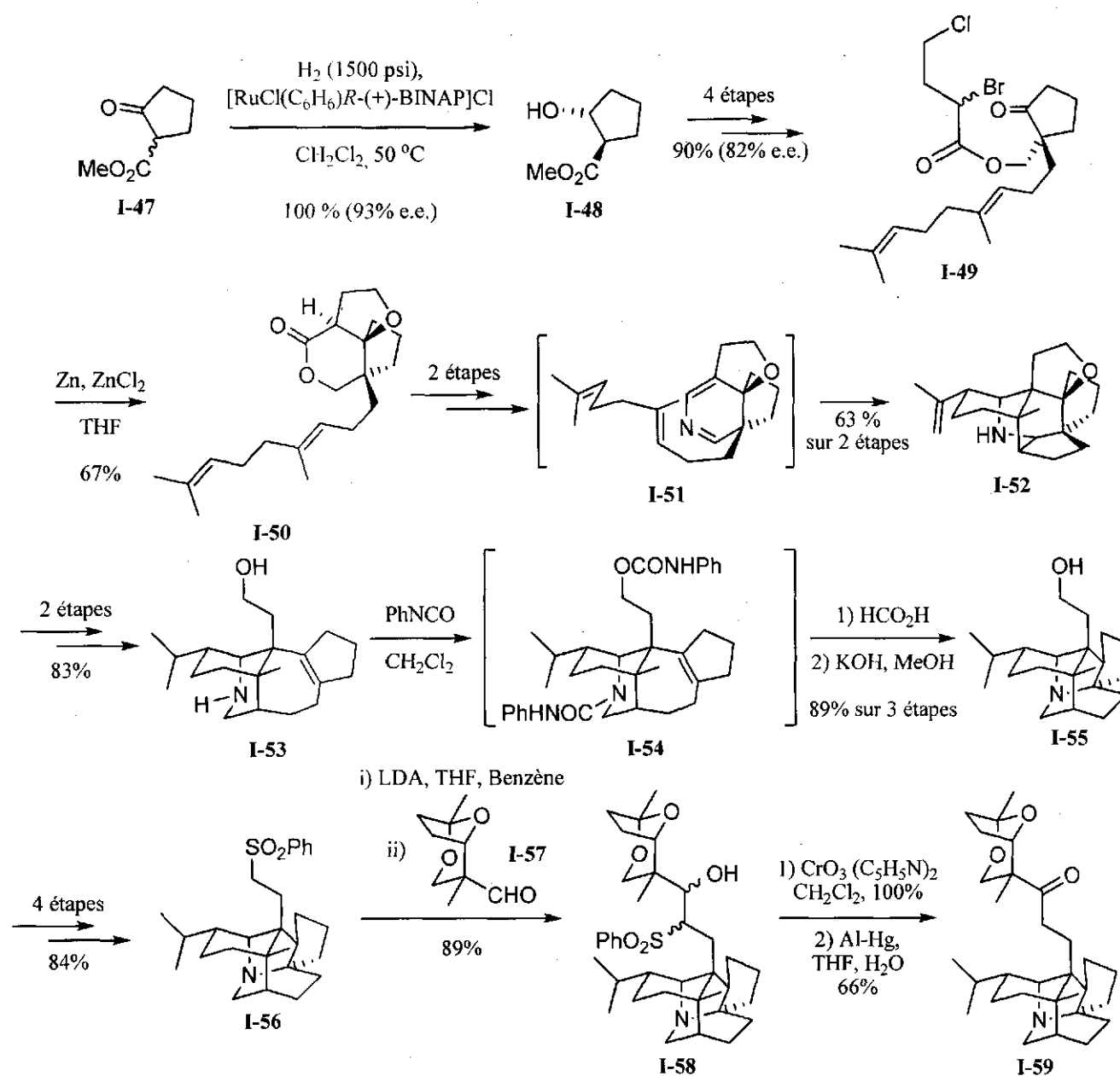


Schéma I-8.

L'aldéhyde **I-57** a, quant à lui, été préparé en 6 étapes à partir de l'acide carboxylique **I-60** (schéma I-9).¹⁹ Cet acide a été dérivé en amide de Weinreb correspondant avant de subir l'attaque d'un lithien, menant à l'ynone **I-61**. La fonction carbonyle a été réduite par un complexe chiral entre le LiAlH_4 et l'alcool de Darvon **I-62** pour donner l'alcool énantiomériquement enrichi **I-63**.²⁰ L'excès énantiomérique de celui-ci peut être augmenté jusqu'à 100% par simple recristallisation dans l'hexane.¹⁶ Le composé **I-64**, obtenu par isomérisation de l'alcyne **I-63**, est ensuite traité en conditions d'oxymercuration, ce qui a mené à la

cétone **I-65**. Cette cétone n'est toutefois pas observée puisqu'elle subit une condensation *in situ*, formant un mélange thermodynamique des diastéréoisomères **I-66** et **I-67** dans un ratio 5 : 1. Ce mélange a été oxydé par du PDC et l'aldéhyde **I-57** a pu être isolé comme seul diastéréoisomère.

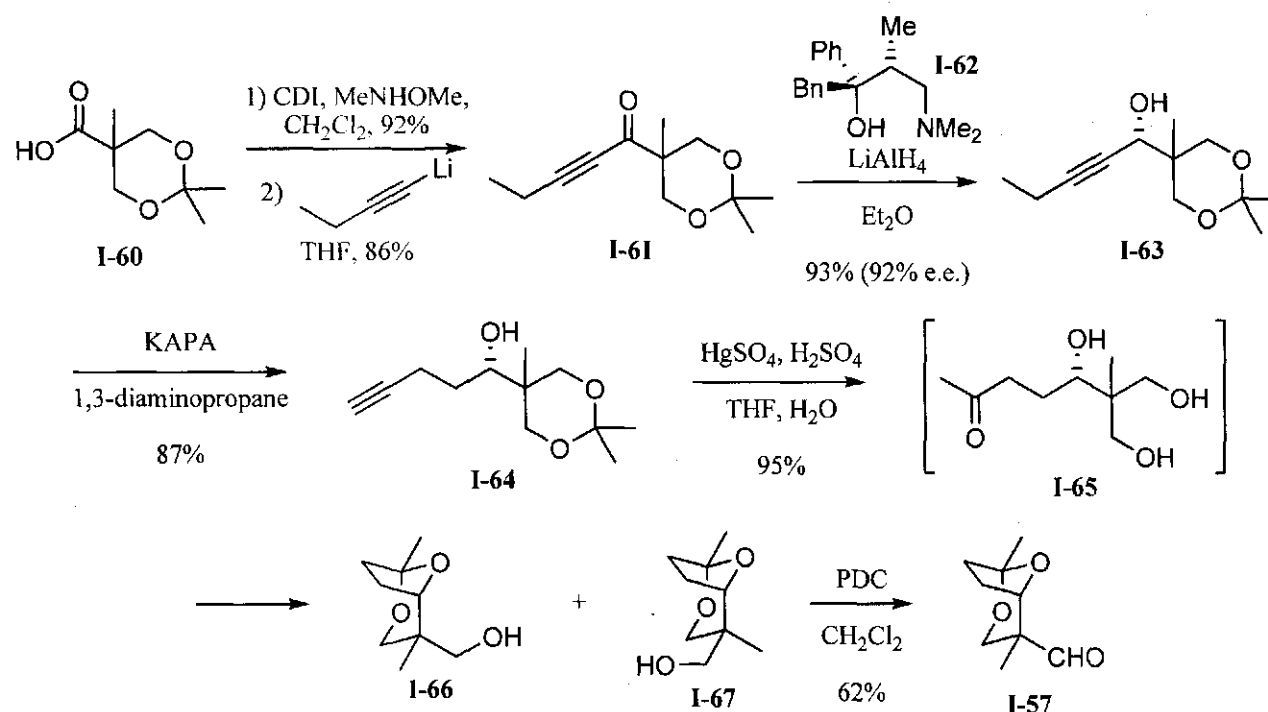


Schéma I-9.

Ces trois synthèses totales rapportées par le Pr Heathcock et ses collaborateurs constituent les seuls exemples publiés de synthèses de composés naturels incorporant le squelette daphnane. Aucune autre approche ou synthèse n'est rapportée dans la littérature à ce jour, ce qui illustre l'importance du défi qui est implicite à la synthèse d'un tel squelette.

I.2. Origines du projet

Au fil des dernières années, le Pr Claude Spino et son groupe se sont penchés sur le développement de méthodologies de synthèse hautement stéréosélectives ayant un large champ d'application. Par conséquent, un arsenal de transformations chimiques déjà largement optimisées est maintenant à notre disposition, ne demandant qu'à être mis à bon usage en synthèse totale.

I.2.1. (-)-*p*-Menthane-3-carboxaldéhyde

L'utilisation du *p*-menthane-3-carboxaldéhyde (**I-69**) comme auxiliaire chiral a été rapportée pour la première fois par le groupe du Pr Spino en 2000 (schéma I-10).²¹ Depuis cette publication initiale, le champ d'application de la méthodologie a été élargi et s'avère maintenant un moyen hautement efficace pour générer des centres chiraux tertiaires et quaternaires parfaitement contrôlés pour la synthèse d'acides aminés ou de produits naturels.²² Le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde (**I-69**) est préparé en trois étapes à partir du (-)-menthol (**I-68**). Il est à noter que les deux énantiomères du menthol sont commercialement disponibles dans une grande pureté optique, et ce, à faible coût. Il est donc possible de générer l'un ou l'autre énantiomère de l'auxiliaire chiral selon l'induction asymétrique voulue.

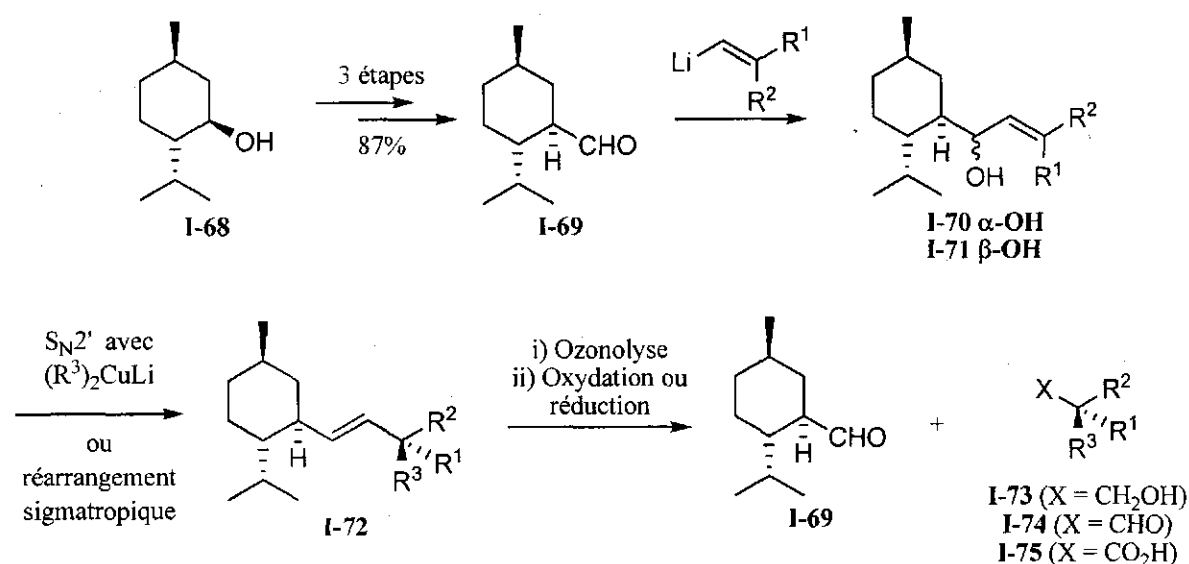


Schéma I-10.

La stratégie implique l'attaque d'une espèce organométallique, généralement un vinyllithien, sur le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde (**I-69**) (schéma I-10). De cette addition résulte un mélange de diastéréoisomères, **I-70** et **I-71**, séparable par chromatographie sur gel de silice. L'alcool allylique **I-71** est obtenu de façon majoritaire dans des ratios variant entre 4 : 1 et > 99 : 1 selon les conditions de réaction et le substrat. La stéréochimie du produit majoritaire peut être anticipée par le modèle de Felkin-Ahn.²³ Par la suite, en 2 étapes, un déplacement de type $\text{S}_{\text{N}}2'$ par un organocuprate ou encore un réarrangement sigmatropique [3,3] (*vide infra*) sur un dérivé de l'alcool allylique **I-71** mène à la formation du composé **I-72**, la chiralité de l'alcool allylique se transposant dans le centre stéréogénique

ainsi formé. La double liaison de **I-72** peut ensuite être clivée par une ozonolyse suivie d'un traitement oxydant ou réducteur selon le degré d'oxydation désiré du produit final, permettant l'accès aux synthons **I-73**, **I-74** ou **I-75**. Par cette ozonolyse, l'auxiliaire chiral **I-69** est régénéré et peut être recyclé après purification (une oxydation ou une réduction peut être nécessaire dépendamment du traitement utilisé lors de l'ozonolyse).

I.2.2. Réarrangement sigmatropique [3,3] d'isocyanates

Dans le but de générer des centres stéréogéniques azotés tertiaires et quaternaires, une stratégie de réarrangement sigmatropique [3,3] de cyanate en isocyanate a été développée sur le système découlant de l'utilisation du *p*-menthane-3-carboxaldéhyde (**I-69**) comme source d'induction asymétrique (schéma I-11).^{22d} Cette méthodologie implique de dériver l'alcool allylique **I-71** en cyanate correspondant **I-76** par déshydratation d'un carbamate. Ce cyanate se réarrange ensuite spontanément pour former l'isocyanate **I-77** dans de bons rendements et avec une rétention parfaite de l'information stéréochimique. La grande force motrice permettant ce réarrangement est la formation d'un carbonyle.

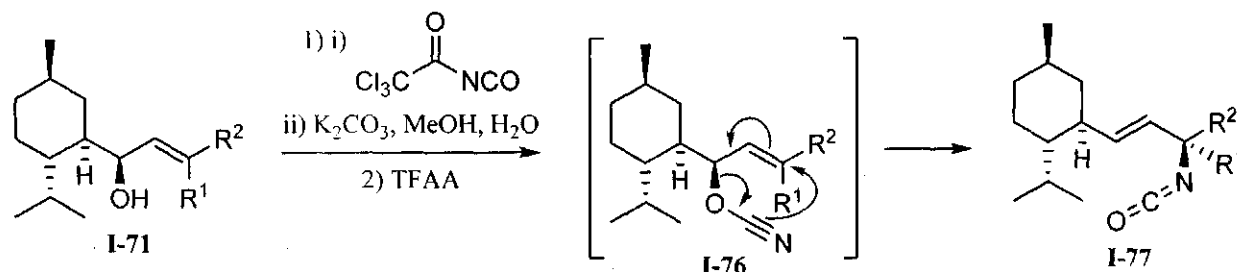


Schéma I-11.

Il a été démontré par Isobe et ses collaborateurs que le réarrangement de cyanate en isocyanate impliquait bel et bien un mécanisme concerté, le cyanate se réarrangeant de manière suprafaciale par rapport à la liaison double, ce qui explique la rétention parfaite de la stéréochimie initiale.²⁴

I.2.3. RCM / clivage d'un auxiliaire chiral en tandem

Il a été décrit précédemment que le fragment (-)-*p*-menthane découlant de l'utilisation de l'auxiliaire chiral (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde (**I-69**) pouvait être clivé par une réaction d'ozonolyse (*vide*

supra). Or, cette méthode de clivage de l'auxiliaire nécessite une étape mais n'apporte pas de complexité moléculaire au substrat. Ainsi, une stratégie de métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle en tandem avec le clivage de l'auxiliaire a été mise au point par Spino et ses collaborateurs, ce qui représente une étape constructive tout en éliminant toute trace de l'auxiliaire chiral (schéma I-12).²⁵ Le traitement d'un diène tel que **I-78** par un catalyseur de métathèse, généralement le catalyseur de Grubbs de seconde génération (**I-81**) (figure I-3), mène à la formation d'un carbocycle ou d'un hétérocycle **I-80** et du composé **I-79**. L'alcène de **I-79** peut par la suite être clivé par ozonolyse afin de récupérer l'auxiliaire **I-69**.

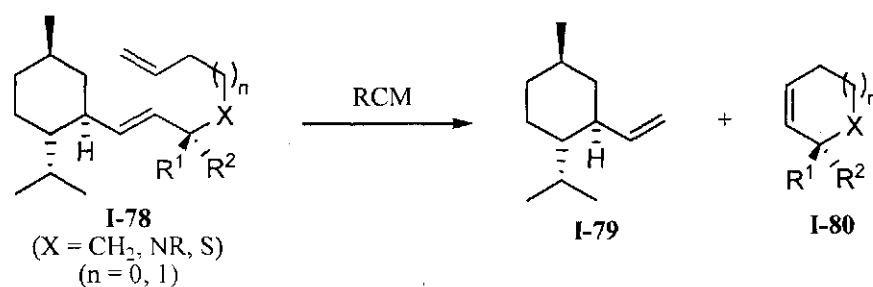


Schéma I-12.

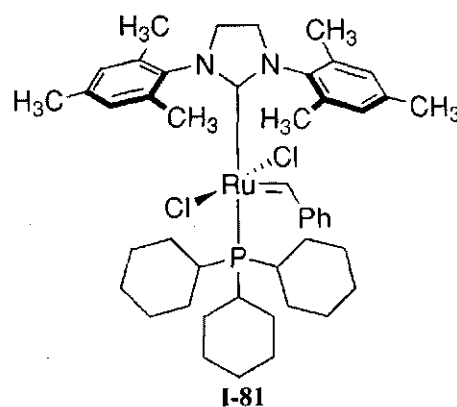


Figure I-3. Catalyseur de Grubbs de seconde génération (**I-81**).

Cette approche a déjà été employée dans le groupe du Pr Spino pour la synthèse de totale de la (+)-lentiginosine^{22c}, de la (+)-coniine^{22e}, de la (+)-pumiliotoxine C^{22e}, de la (+)-euphococcinine^{22f}, de la (-)-adaline^{22f}, et de la (+)-aspidofractinine^{22g}.

I.2.4. Métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle à relais

Historiquement, les alcènes cycliques tétrasubstitués tels que **I-84** se sont avérés être des motifs structuraux difficiles à obtenir par RCM (schéma I-13). Ceci est dû à la difficulté d'initier le processus catalytique sur l'une des liaisons doubles d'un substrat comme **I-82** en raison de l'encombrement stérique intrinsèque à un alcène 1,1-disubstitué.²⁶ Toutefois, il a été démontré par Grubbs et ses collaborateurs que si un alkylidène de ruthénium 1,1-disubstitué tel **I-83** est généré, la réaction de fermeture de cycle subséquente sera rapide et procèdera dans de bons rendements.²⁷

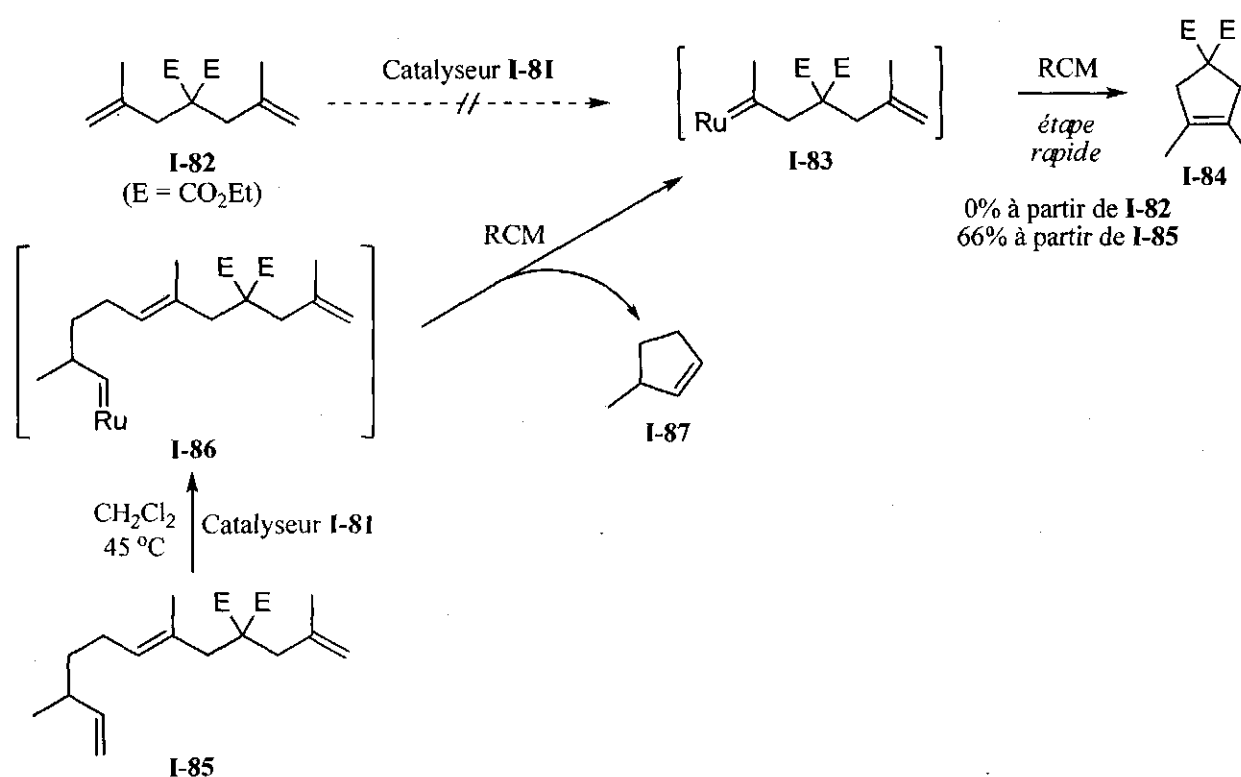


Schéma I-13.

La stratégie de métathèse à relais implique l'incorporation d'une chaîne temporaire contenant une oléfine ne souffrant pas d'encombrement stérique afin de permettre l'initiation du cycle catalytique. L'oléfine est positionnée de manière telle que la formation cinétiquement favorisée d'un cycle à 5 membres par RCM est exploitée pour livrer le ruthénium sur la position encombrée interne, tout en expulsant un équivalent de cyclopentène. Cette méthodologie a été développée par le groupe du Pr Hoyer afin de former le substrat **I-84** (schéma I-13).²⁸ Le diène **I-82** est inerte face au catalyseur de

Grubbs de seconde génération (**I-81**) et n'a donné aucun produit de cyclisation **I-84** désiré. Ce substrat a donc été modifié en l'armant d'une chaîne de relais comme dans le composé **I-85**. Lorsque celui-ci a été traité avec le catalyseur de Grubbs de seconde génération (**I-81**), la formation du produit **I-84** a été observée dans un bon rendement. Le chemin réactionnel passe ainsi présumément par l'alkylidène **I-86**, qui éjecte alors du 2-méthylcyclopentène (**I-87**) afin de générer l'alkylidène **I-83**.

Cette stratégie a été exploitée dans des approches synthétiques vers les phoslactomycines²⁹, les leustroducsines²⁹ ainsi que vers l'hypoestoxyde³⁰. La méthodologie de métathèse à relais a également été mise à bon usage dans les synthèses totale du (+)-didemniserinolipide **B**³¹, de l'oximidine **III**³² et de la (+)-panepophénanthrine³³.

La stratégie de métathèse à relais, en combinaison avec notre méthodologie de clivage de l'auxiliaire chiral en tandem avec une réaction de RCM, sera exploitée dans notre approche vers la daphniphylline et sera présentée en détail dans le chapitre 1.

I.3. Objectifs et stratégies

Armés des connaissances et du savoir-faire acquis grâce au développement des méthodologies présentées précédemment, nous avons choisi la daphniphylline (**I-1**) comme cible synthétique. Ce choix n'était pas anodin. Nous croyions qu'une cible à l'architecture aussi complexe que la daphniphylline (**I-1**) nous permettrait de repousser les frontières de ces méthodologies et conséquemment les rendre encore plus puissantes. Ces travaux nous permettraient donc de mettre en valeur ces stratégies et d'en démontrer l'applicabilité concrète.

I.3.1. Rétrosynthèse de première génération

La rétrosynthèse de première génération implique que la daphniphylline (**I-1**) pourrait provenir d'une cyclisation de Vilsmeier-Haack intramoléculaire d'un allylsilane sur un amide d'un substrat comme **I-88** (schéma I-14). Nous avons envisagé que le tétracycle **I-88** serait formé par une biscyclisation radicalaire d'un composé tel **I-89** où X serait un précurseur de radical. L'intermédiaire **I-89** proviendrait de la fragmentation du cyclopropane **I-90** qui, lui, pourrait être obtenu par une cyclopropanation sur

l'énamide **I-91**. Cet énamide émanerait d'une simple condensation de **I-92**. Le cycle pyrrolone de **I-92** pourrait être formé par l'application de la stratégie de RCM / clivage de l'auxiliaire en tandem sur l'amide **I-93**. Un couplage peptidique de l'amine **I-94** pourrait être à l'origine de l'amide **I-93**. Finalement, l'amine **I-94** résulterait de l'addition diastéréosélective du vinylolithien dérivé de l'iodure vinylique **I-95** sur le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde (**I-69**) suivie du réarrangement sigmatropique [3,3] d'un cyanate en isocyanate.

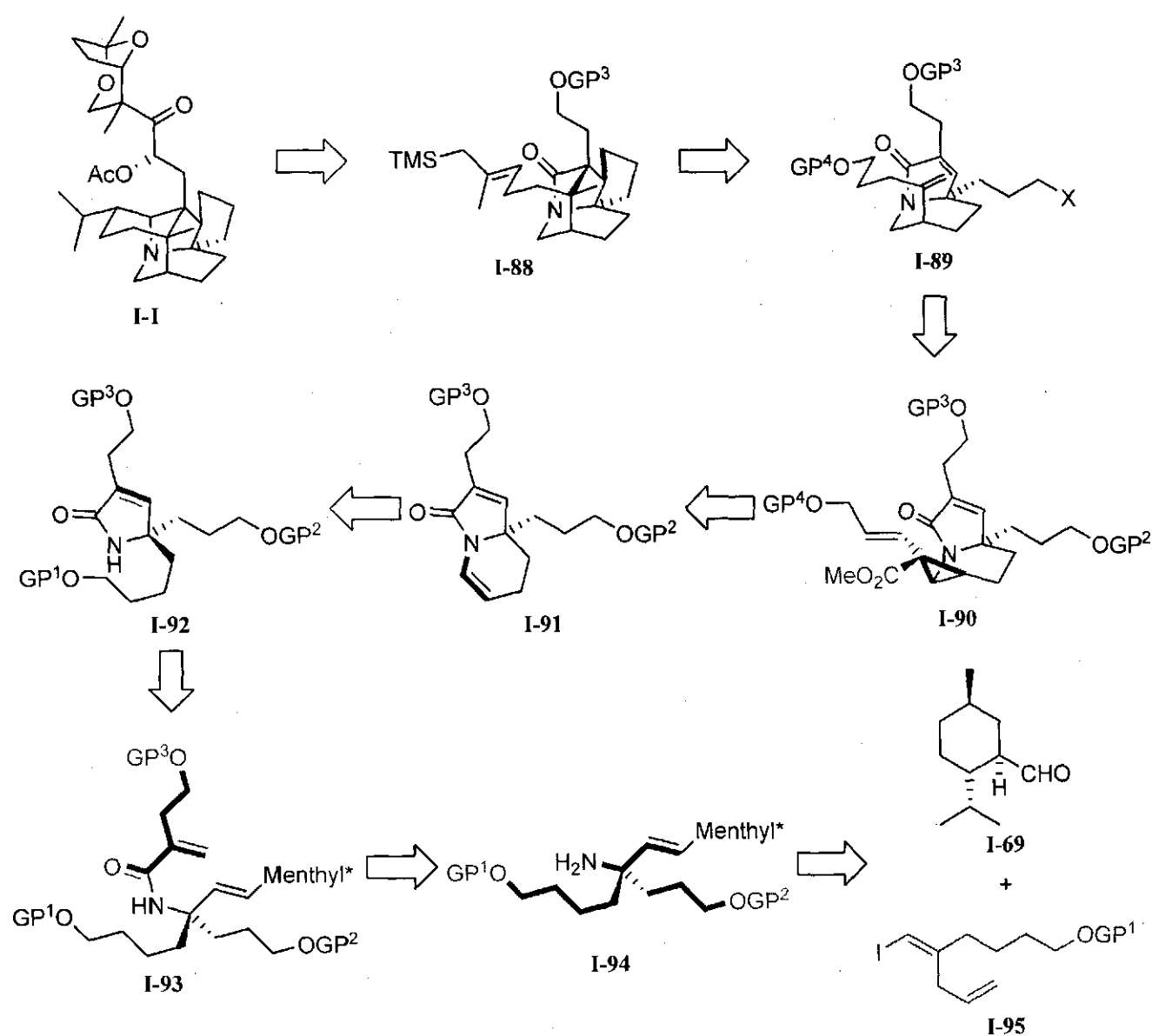


Schéma I-14.

I.3.2. Études modèles de RCM

L'approche synthétique présentée ci-haut (schéma I-14) impliquerait donc une métathèse d'alcènes particulièrement ambitieuse pour transformer **I-93** en **I-92**. Dans ce contexte, une étude modèle sera d'abord entreprise afin de vérifier la viabilité de la stratégie présentée au schéma I-14. L'étude modèle proposée consiste à optimiser les conditions de RCM sur des substrats plus simples, comme **I-96** et **I-97**, pour déterminer si les produits de métathèse **I-98** et **I-99** peuvent être obtenus dans de bons rendements (schéma I-15). Lorsque ces conditions seront optimisées, elles pourront être appliquées au substrat possédant une chaîne latérale plus complexe **I-93**. Il est possible que la métathèse directe s'avère impossible et dans ce cas, la méthodologie de métathèse à relais sera mise à contribution.

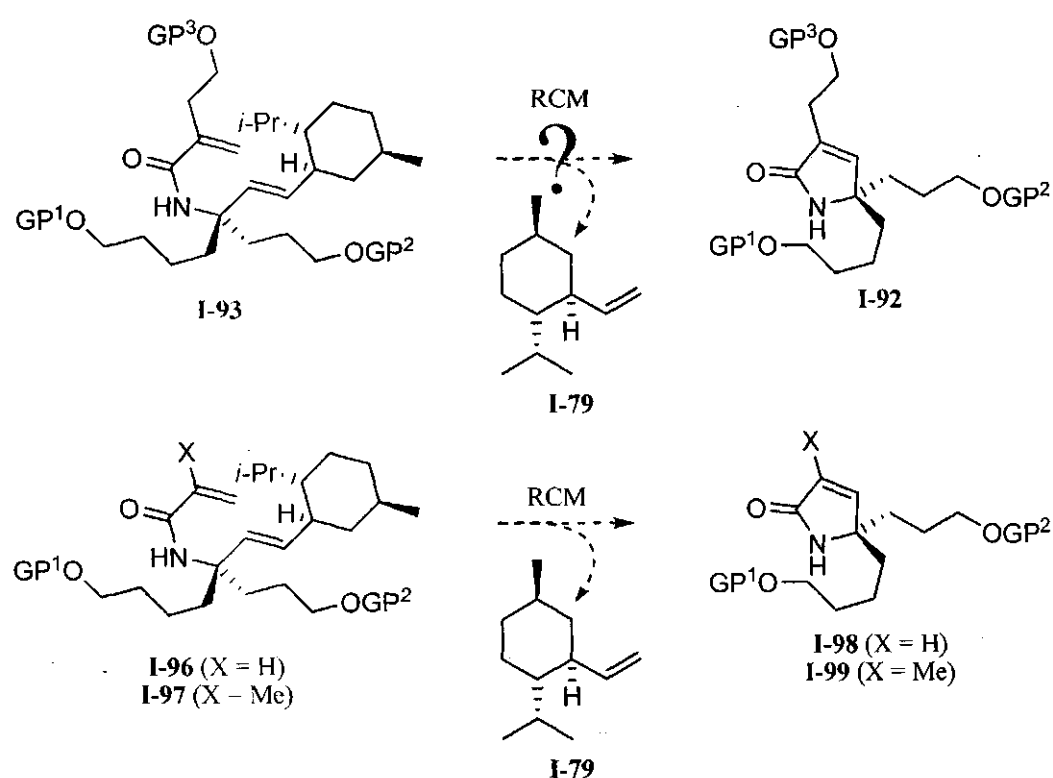


Schéma I-15.

I.3.3. Rétrosynthèse de deuxième génération

Une rétrosynthèse de seconde génération a aussi été considérée (schéma I-16). Nous avons imaginé que la daphniphylline (**I-1**) pourrait provenir d'une cyclisation cationique intramoléculaire de l'énamine **I-**

100. Cette énamine serait formée par condensation à partir d'un substrat tel que le rétron **I-101**. Celui-ci découlerait d'une cyclisation de type Vilsmeier-Haack de l'allylsilane **I-102**. La chaîne latérale du composé **I-102** serait installée par une réaction de cyclisation radicalaire en cascade avec une vinylation intermoléculaire à partir d'un intermédiaire dérivé de **I-92**. Le reste de la séquence demeurerait identique à l'approche présentée dans la rétrosynthèse de première génération.

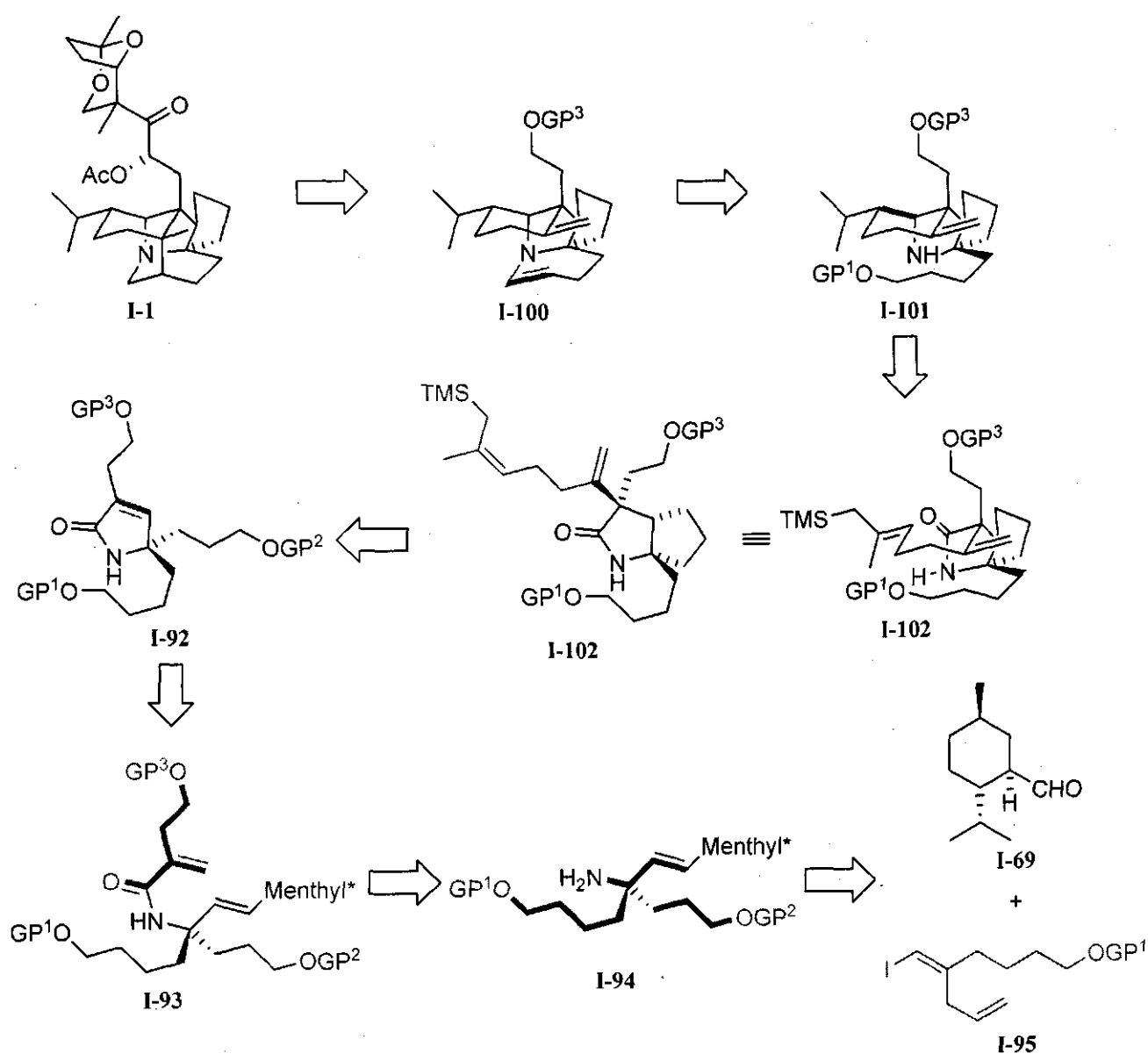


Schéma I-16.

Cet ouvrage portera donc en premier lieu sur les études modèles de métathèses d'alcènes qui ont servi à prouver la viabilité de notre stratégie de synthèse de la daphniphylline (chapitre 1). L'approche de

première génération vers la daphniphylline sera ensuite exposée (chapitres 2 et 3) et, finalement, les travaux préliminaire réalisés en vue de l'approche de seconde génération seront abordés (chapitre 3).

CHAPITRE 1 : ÉTUDES MODÈLES DE RCM

1.1. Introduction

Avant mon arrivée au sein du groupe du Pr Spino, le laboratoire avait acquis une certaine expertise quant à la réaction de clivage de l'auxiliaire chiral par réaction de métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle (RCM). En effet, Stéphanie Roy avait effectué avec succès l'addition du bromure de vinylmagnésium sur l'isocyanate **1-1** et avait démontré que la RCM de l'acrylamide **1-2** procédait dans des rendements acceptables en conditions de dilution (0.01 M) et de température (reflux du DCE : 83 °C) élevées (schéma 1-1) pour donner la pyrrolone **1-3**.^{22d}

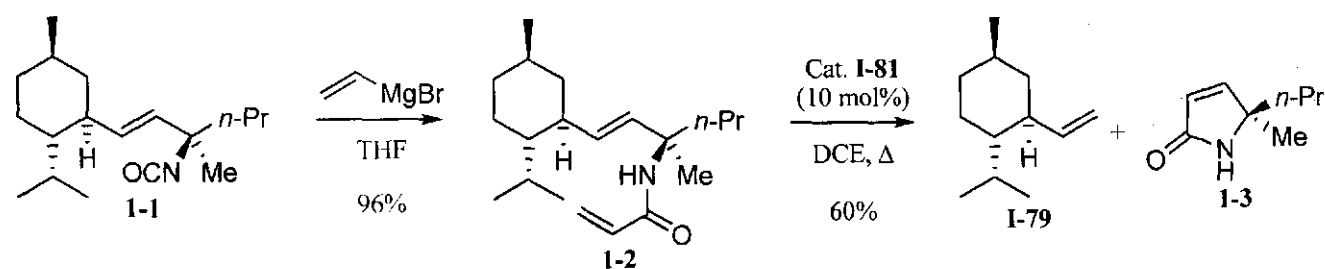


Schéma 1-1.

Cet exemple était reconnu comme l'un des plus encombrés et, par conséquent, l'un des plus difficiles jamais effectués dans le laboratoire avant mon arrivée dans ce projet. Toutefois, si notre plan de synthèse de la daphniphylline devait être mis à exécution, il serait nécessaire de pousser encore plus loin cette méthodologie.

1.2. Étude modèle de métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle classique sur des amides

La première tâche entreprise dans le cadre de nos efforts synthétiques vers la daphniphylline (**I-1**) a été l'étude modèle d'une réaction de RCM particulièrement ambitieuse (schéma I-15). Dans ce but, les composés modèles **I-96** et **I-97** se sont imposés comme choix évidents, de par leur simplicité de synthèse ainsi que par leur grande similitude à l'intermédiaire **I-93** menant à la daphniphylline (figure 1-1).

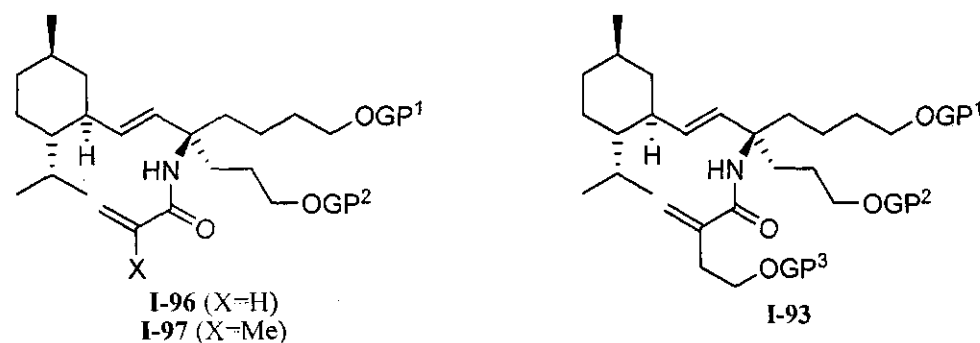


Figure 1-1. Composés modèles **I-96** et **I-97** et intermédiaire **I-93** menant à la daphniphylline.

Les composés modèles **I-96** et **I-97** pourraient être obtenus à partir d'un isocyanate tel que **1-4** tirant son origine du réarrangement sigmatropique [3,3] d'un cyanate en isocyanate (décrit dans la section 1.2.2) à partir de l'alcool allylique **1-5** (schéma 1-2). Cet alcool allylique serait obtenu par l'addition diastéréosélective du vinylolithien dérivé de l'iodure **I-95** sur le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde (**I-69**).

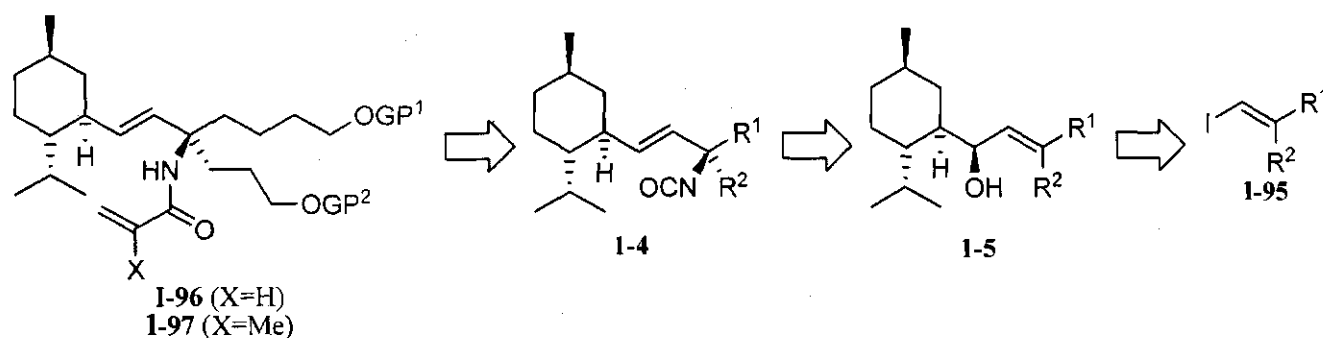
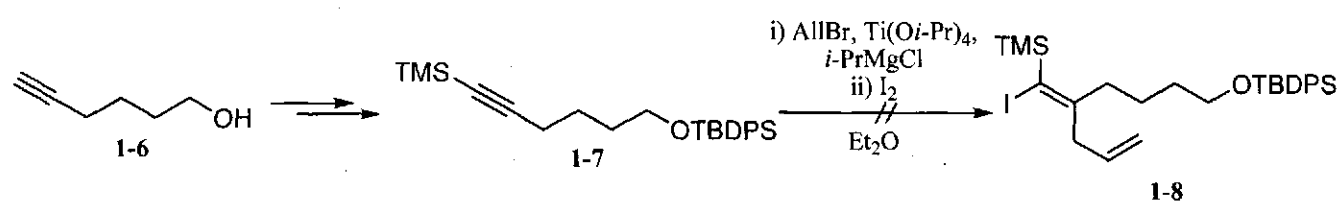


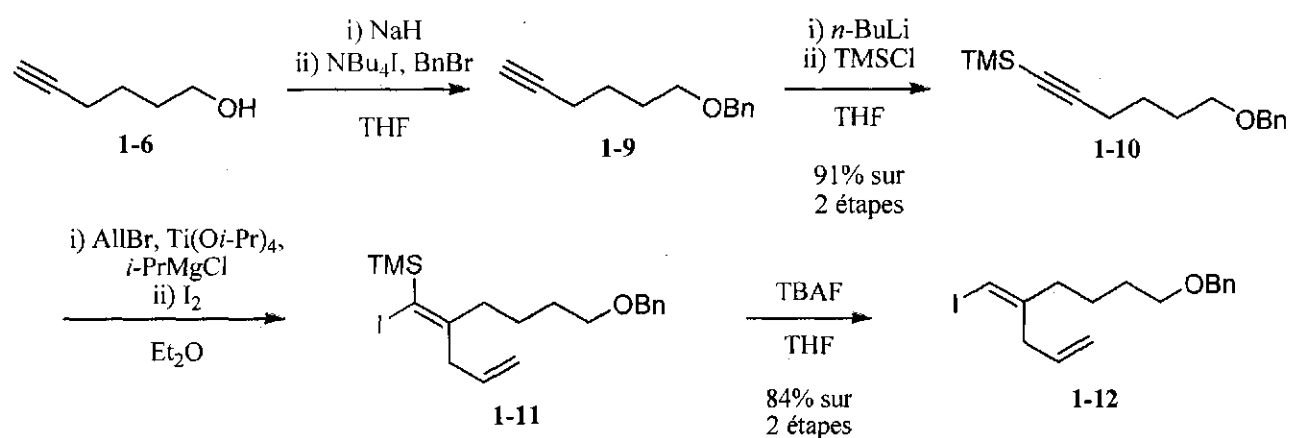
Schéma 1-2.

1.2.1. Synthèse des substrats modèles amides

C'est donc avec l'objectif de synthétiser un iodure vinylique comme **I-95** que tout a commencé. Le composé bis-silylé **1-7** a d'abord été préparé selon une procédure rapportée par le groupe du Pr Doyle à partir du 5-hexyn-1-ol (**1-6**) (schéma 1-3).³⁴ Cet alcyne a ensuite été mis à réagir dans les conditions d'allyltitanation développées par Sato et ses collaborateurs suivi d'un traitement avec de l'iode dans le but d'obtenir l'iodure vinylique **1-8**.³⁵ Le produit désiré **1-8** n'a cependant pas été formé, le produit de départ s'étant entièrement dégradé dans les conditions réactionnelles.



Nous avons soupçonné que le groupement TBDPS, par sa labilité potentielle dans les conditions de réaction, pouvait avoir été à l'origine de cet échec. Par conséquent, la fonction alcool du 5-hexyn-1-ol (1-6) a plutôt été masquée sous forme d'un éther benzylique 1-9 (schéma 1-4).³⁶ Le groupement benzyle a été choisi en fonction de sa grande robustesse, vu le nombre d'étapes de synthèse qu'il devrait traverser. La position terminale de l'alcyne 1-9 a ensuite été protégée par un groupement triméthylsilyle, menant ainsi au produit 1-10. L'alcène tétrasubstitué 1-11 a pu être obtenu de façon géométriquement pur suite au traitement de l'alcyne 1-10 dans les conditions d'allyltitaniation de Sato. Le groupement TMS a ensuite été clivé par une source de fluorure, le TBAF, permettant d'obtenir l'iodure vinylique 1-12 dans un bon rendement.



Le diène 1-12 a ensuite été soumis à une hydroboration sélective au niveau de l'alcène monosubstitué par l'action du dicyclohexylborane (schéma 1-5). Une oxydation par le perborate de sodium a permis d'obtenir l'alcool primaire 1-13 qui a subséquemment été protégé sous forme de l'éther silylé correspondant 1-14. L'iodure vinylique 1-14 a par la suite subi un échange halogène-métal avec le *t*-BuLi pour tenter l'addition du vinylolithien correspondant sur l'auxiliaire chiral (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde (I-69). Toutefois, aucun produit désiré 1-15 n'a été formé. L'analyse RMN ¹H du

mélange de produits bruts semblait révéler que l'échange halogène-métal avait eu lieu puisque des signaux pouvant correspondre au produit **1-16**, issu de la réduction de l'iodure **1-14** (figure 1-2), étaient présents sur le spectre. Le produit **1-16** n'a toutefois pas pu être isolé et caractérisé.

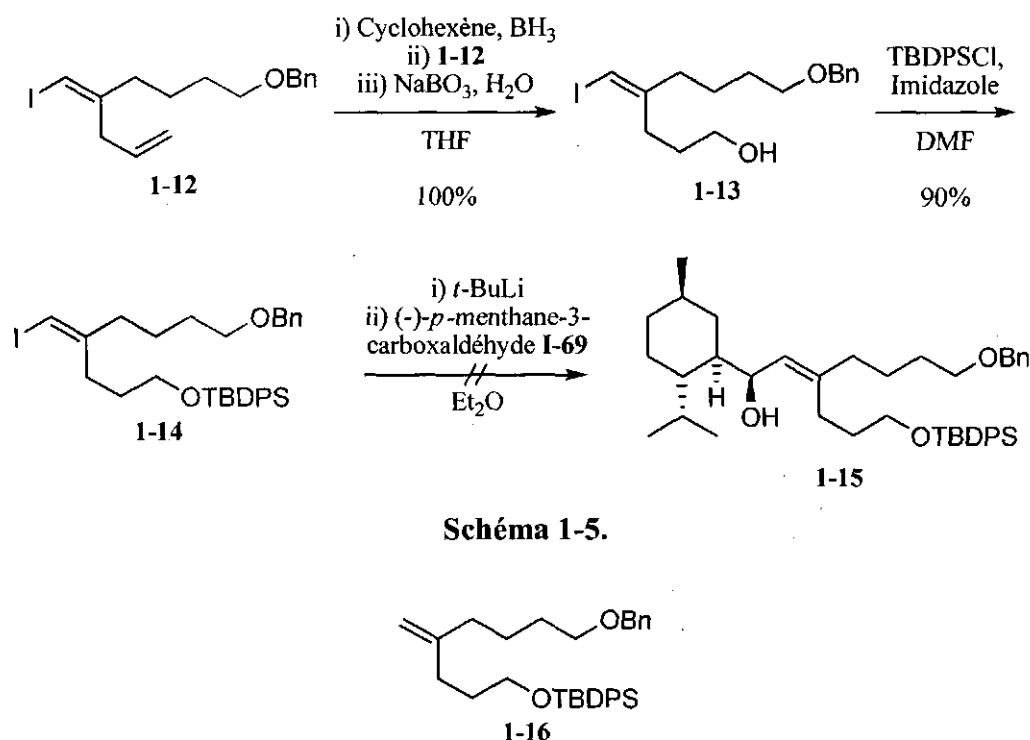


Figure 1-2. Structure suggérée du produit issu de la réduction de l'iodure vinylique **1-14**.

L'échec de l'addition du lithien dérivé de **1-14** pourrait se justifier en raison de l'encombrement stérique du nucléophile. Par conséquent, nous avons plutôt tenté d'utiliser le vinylolithien préparé à partir de l'iodure vinylique **1-12**, puisqu'ainsi, la répulsion stérique serait amoindrie (schéma 1-6). Bien qu'au premier coup d'œil, l'encombrement stérique de **1-12** et **1-14** puisse sembler similaire, il est probable que les deux chaînes alkyles dans **1-14** se repoussent, faisant en sorte qu'il y en ait toujours une positionnée près du site réactif. De manière satisfaisante, après une brève optimisation, des conditions efficaces pour effectuer cette addition ont été développées (tableau 1-1). L'utilisation de *t*-butyllithium comme réactif d'échange halogène-métal s'est avéré capricieuse et non-reproductible (entrée 1), potentiellement en raison de l'acidité des protons benzyliques et de la forte basicité du *t*-BuLi.³⁷ Le *n*-butyllithium s'est révélé beaucoup plus fiable dans cette réaction, donnant des rendements reproductibles et élevés (entrée 2). Lorsque du triméthylaluminium a été ajouté^{22a}, la diastéréosélectivité d'addition a monté à plus de 99 : 1, mais le rendement a chuté (entrée 3). Dans tous les cas, les excès

diastéréoisomériques de **1-17** et de **1-18** ont été déterminés comme étant supérieurs à 97% par CPG, après purification.

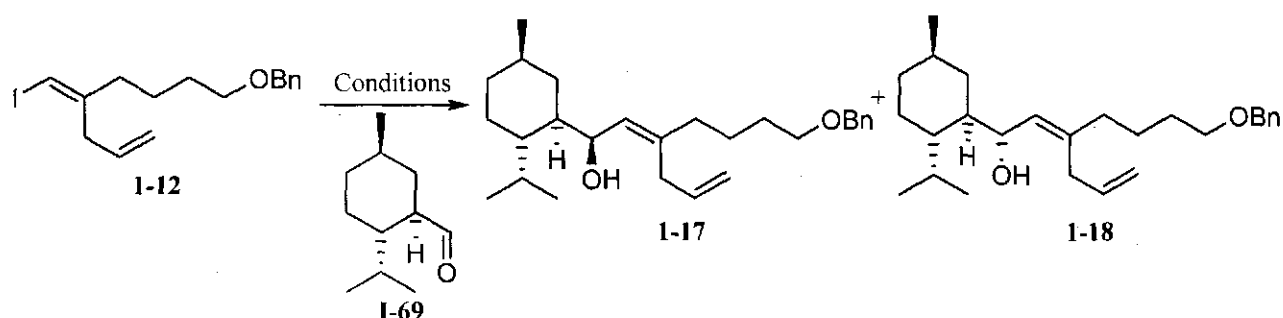


Schéma 1-6.

Tableau 1-1. Addition du lithien dérivé de **1-12** sur l'auxiliaire **I-69**.

Entrée ^a	Réactif	Additif	Solvant	Résultats
1	<i>t</i> -BuLi (2 éq.)	Aucun	Et ₂ O	1-17 (<10-62%) + 1-18 (0-21%) ^b
2	<i>n</i> -BuLi (1 éq.)	Aucun	Et ₂ O	1-17 (82%) + 1-18 (18%)
3	<i>n</i> -BuLi (1 éq.)	AlMe ₃ (3 éq.)	Et ₂ O	1-17 (50%) + 1-18 (traces)

a) Dans tous les cas, le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde (**I-69**) est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice puis distillé immédiatement avant l'utilisation. b) Réaction non-reproductible.

Une séquence d'hydroboration-oxydation sélective a permis de dériver le diène **1-17** en diol **1-19** dans un bon rendement (schéma 1-7). L'alcool primaire de **1-19** a alors été masqué sélectivement sous forme d'un éther tri-*i*-propylsilylé. L'alcool secondaire de **1-20** a ensuite pu réagir avec l'isocyanate de trichloroacétylène, menant ainsi à l'intermédiaire isolé mais non purifié **1-21** qui, dans le même ballon réactionnel, a été hydrolysé jusqu'au carbamate **1-22**. Ce carbamate a subséquemment été déshydraté sous l'action de l'anhydride trifluoroacétique, provoquant la formation de l'isocyanate **1-24** via le réarrangement sigmatropique [3,3] du cyanate **1-23**.^{22d}

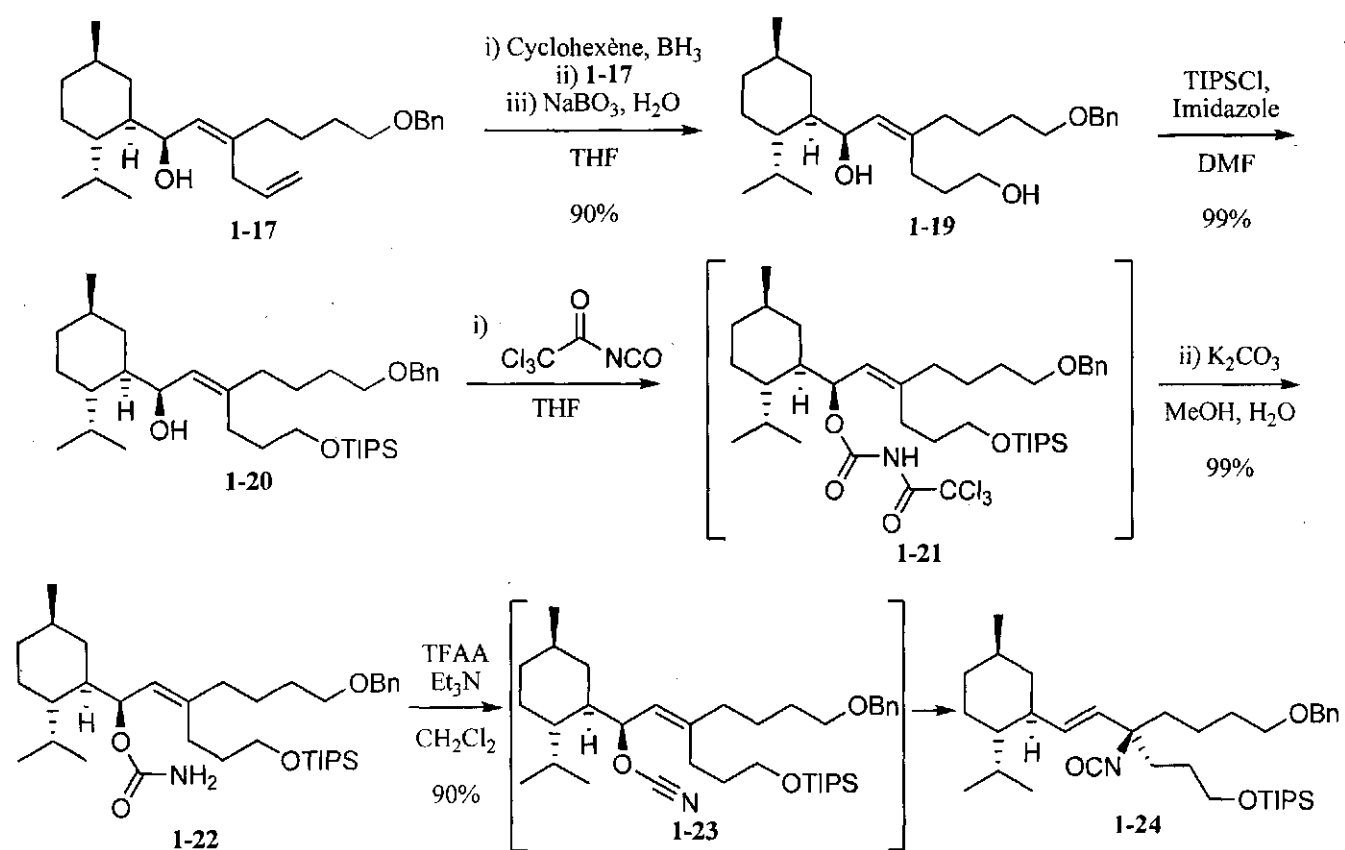


Schéma 1-7.

Afin de compléter la synthèse des deux composés modèles de métathèse désirés, l'isocyanate **1-24** a été traité avec un réactif de Grignard approprié, nous permettant d'isoler les acrylamides **1-25** et **1-26** dans de bons rendements (schéma 1-8).

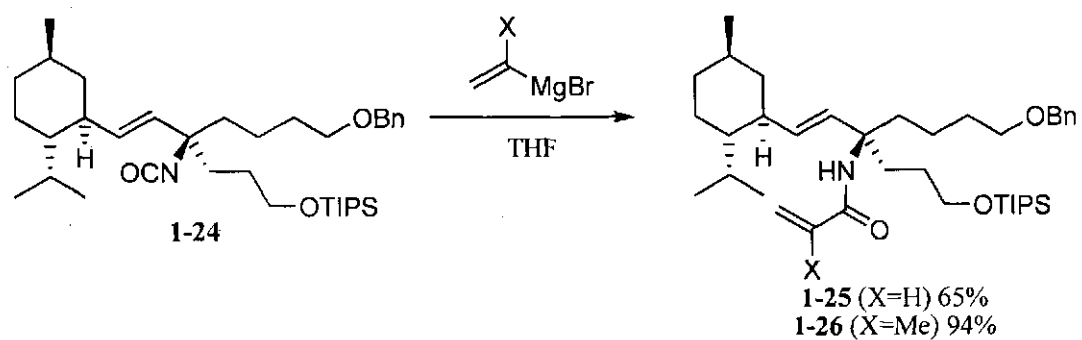


Schéma 1-8.

1.2.2. Résultats de métathèses sur les amides modèles 1-25 et 1-26

Avec les acrylamides modèles **1-25** et **1-26** en main, nous avons été en mesure d'effectuer des essais de métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle (schéma 1-9). Les conditions développées par Stéphanie Roy (schéma 1-1) ont été appliquées aux deux substrats modèles, sans succès, le produit de départ étant récupéré intact (entrées 1 et 3, tableau 1-2). Le solvant a donc été remplacé par du toluène, de manière à pouvoir effectuer la réaction à plus haute température. Ce changement a permis au composé **1-25** de cycliser pour donner le produit **1-27** dans un rendement moyen (entrée 2) mais s'est avéré insuffisant pour faire réagir le composé **1-26** (entrée 4). Grubbs avait déjà observé que les acrylamides pouvaient être des substrats problématiques en métathèse en raison d'une coordination du ruthénium avec l'oxygène de l'amide, comme dans le complexe **1-30** (figure 1-4), stoppant le cycle catalytique.³⁸ Pour inhiber cette complexation potentielle, un acide de Lewis, le $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, a été ajouté au milieu réactionnel, mais sans succès (entrée 5). L'emploi d'un catalyseur différent, celui de Grubbs-Nolan (**1-29**) n'a pas non plus donné de résultats satisfaisants, laissant le substrat **1-26** intact (entrée 6).

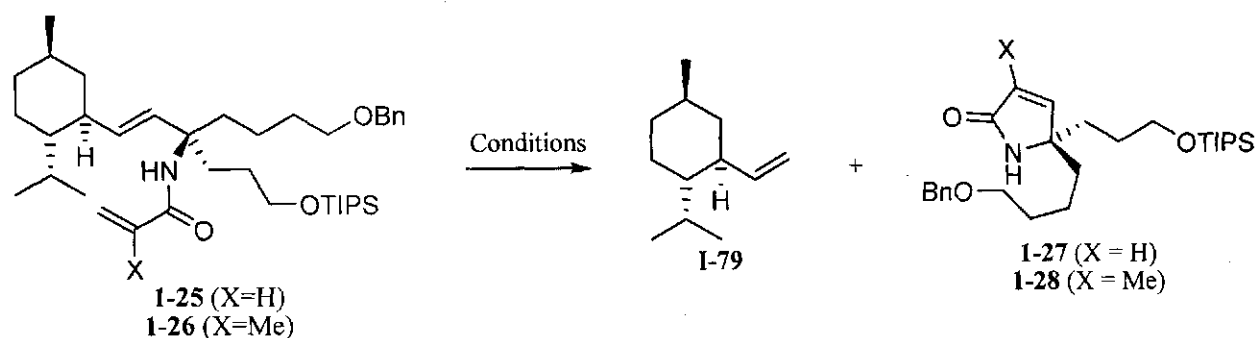


Schéma 1-9.

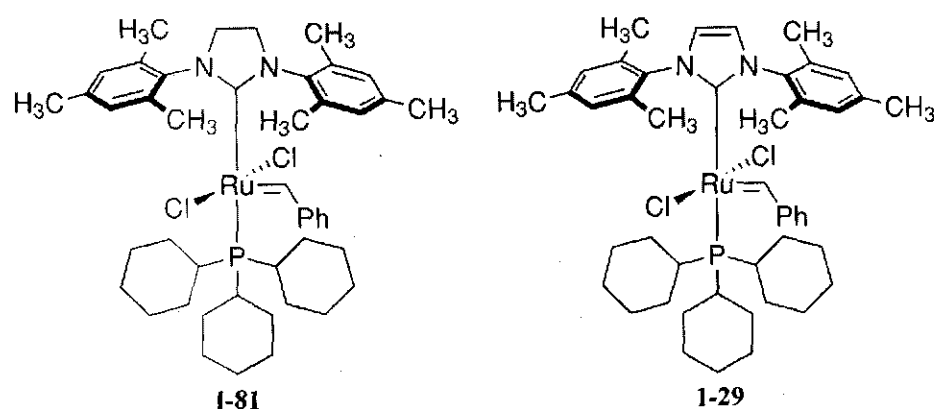


Figure 1-3. Catalyseurs de Grubbs de seconde génération **1-81** et de Grubbs-Nolan **1-29**.

Tableau 1-2. Résultats de RCM des substrats modèles 1-25 et 1-26.

Entrée	Substrat	Catalyseur ^a	Additif	Solvant ^b	Résultats
1	1-25 (X = H)	Grubbs 2 ^{ème} gén. I-81	-	DCE	1-25 récupéré
2	1-25 (X = H)	Grubbs 2 ^{ème} gén. I-81	-	Toluène	1-27 (66%)
3	1-26 (X = Me)	Grubbs 2 ^{ème} gén. I-81	-	DCE	1-26 récupéré
4	1-26 (X = Me)	Grubbs 2 ^{ème} gén. I-81	-	Toluène	1-26 récupéré
5	1-26 (X = Me)	Grubbs 2 ^{ème} gén. I-81	Ti(Oi-Pr) ₄	Toluène	1-26 récupéré
6	1-26 (X = Me)	Grubbs-Nolan 1-29	-	Toluène	1-26 récupéré

a) Charge de catalyseur : 10 mol%. b) Toutes les réactions ont été effectuées à reflux à une concentration de 0.005 M.

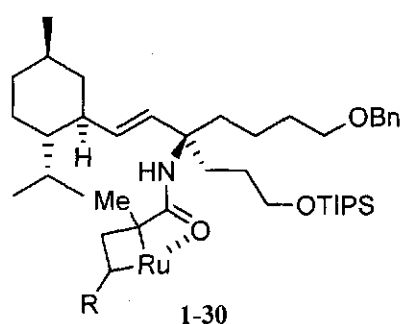


Figure 1-4. Chélation potentielle du metallacycle par l'oxygène de l'amide.

Ces résultats nous ont donc révélé que nos craintes étaient fondées. Puisque la RCM était impraticable sur le substrat modèle 1-26, elle serait certainement impossible sur l'intermédiaire menant à la daphniphylline I-93. Une nouvelle approche s'imposait.

1.3. Étude modèle de métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle classique sur des amines

Malgré les expériences présentées au tableau 1-2, nous demeurions incertains quant à l'origine de cette absence de réactivité. Nous avons donc décidé d'éliminer complètement le carbonyle de l'amide afin de s'assurer qu'il n'était pas à la source de ces échecs. De nouveaux composés modèles ont donc été conçus, incorporant une amine plutôt qu'un amide cette fois-ci, soit les composés 1-31 et 1-32 (schéma 1-10).



Pour synthétiser les substrats aminés désirés **1-31** et **1-32**, l'hydrolyse de l'isocyanate **1-24** en amine **1-34** était nécessaire. L'hydrolyse directe d'isocyanates portés par des carbones quaternaires en milieu acide a déjà été rapportée mais demeure peu documentée à ce jour³⁹ et s'est avérée inefficace dans notre cas. Par conséquent, une procédure en deux étapes a été employée. L'isocyanate **1-24** a donc été dérivé en amine protégée par un groupement Fmoc **1-33** par l'attaque du 9-fluorèneméthanol catalysée par un acide de Lewis à base de Ti(IV) (schéma 1-11).⁴⁰ L'amine **1-34** a, par la suite, pu être aisément libérée par l'action de la pipéridine. Cette amine a été alkylée par du bromure d'allyle pour donner l'amine allylique **1-35**. Toutefois, lorsque cette réaction a été tentée avec du bromure de méthallyle, aucun produit désiré **1-36** n'a été formé, probablement en raison de l'important encombrement stérique qui règne dans ce système.

30

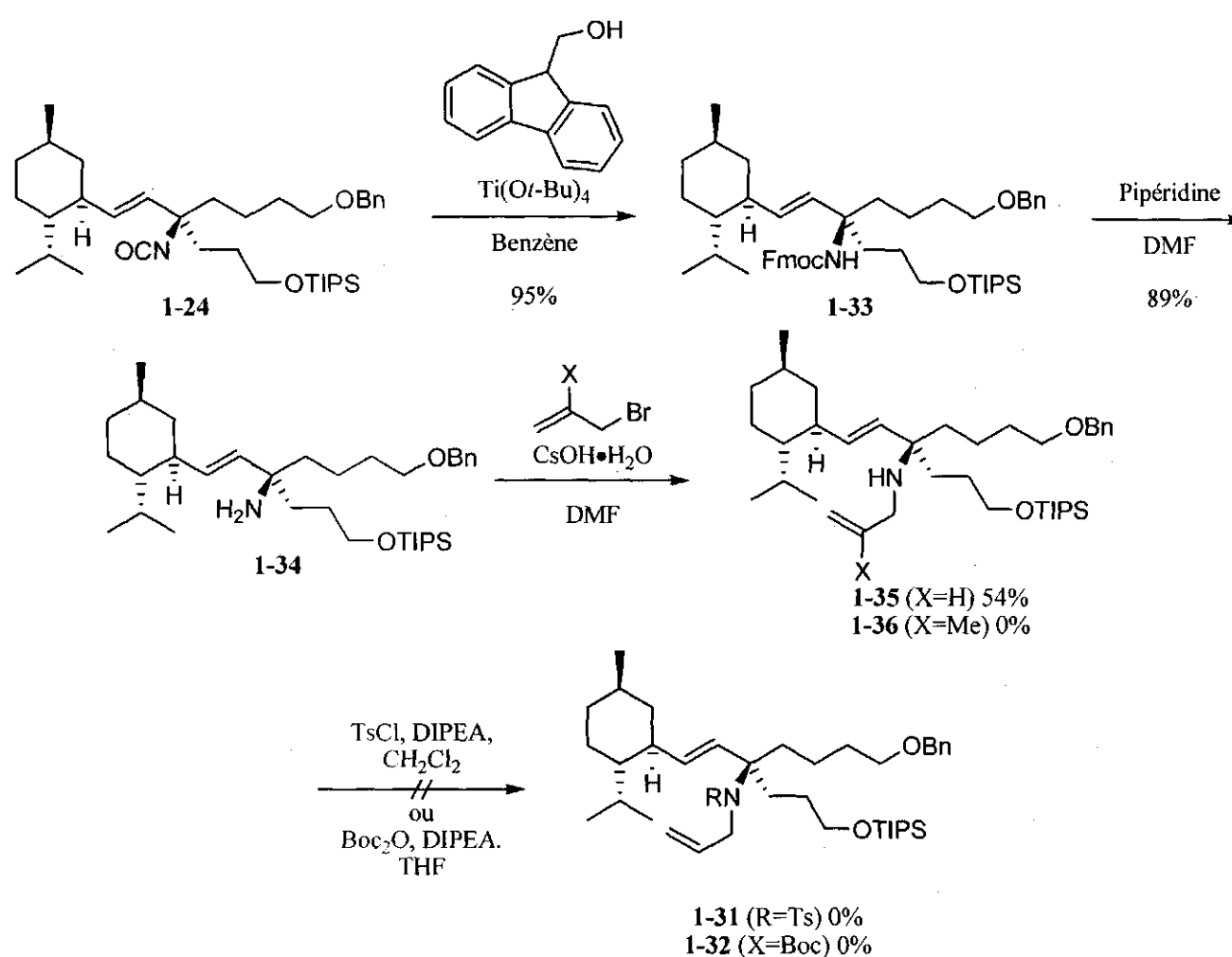


Schéma 1-11.

1.3.2. Résultats de métathèses classiques sur l'amine modèle 1-35

Vu notre incapacité à obtenir les amines protégées 1-31 et 1-32, nous avons tenté d'effectuer la métathèse sur l'amine libre 1-35 (schéma 1-12). Malheureusement, aucune des conditions explorées n'a donné de produit de cyclisation 1-33 (tableau 1-3). Augmenter la température de reflux n'a eu aucun impact (entrées 1 et 2), pas plus que l'ajout de Ti(Oi-Pr)_4 comme acide de Lewis (entrée 3). Grubbs a rapporté un exemple où le doublet libre d'une amine allylique avait été masqué par protonation.⁴² La RCM était ainsi devenue possible sur le sel d'hydrochlorure. Le sel de HCl de l'amine 1-35 a donc été soumis en condition de RCM, mais encore une fois, le produit de départ a été récupéré (entrée 4). Notre problème de réactivité en conditions de RCM n'a donc pas pu être résolu par l'utilisation d'une amine plutôt que d'un amide.

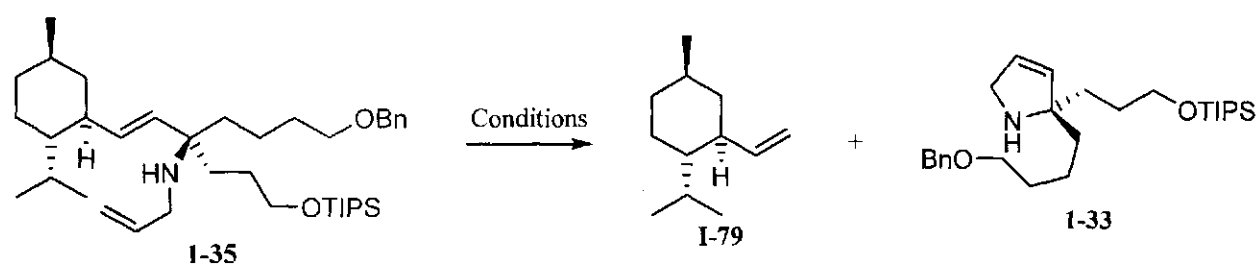


Schéma 1-12.

Tableau 1-3. Résultats de RCM du substrat modèle 1-35.

Entrée	Substrat	Catalyseur ^a	Additif	Solvant ^b	Résultats
1	1-35	Grubbs 2 ^{ème} gén. I-81	-	DCE	1-35 récupéré
2	1-35	Grubbs 2 ^{ème} gén. I-81	-	Toluène	1-35 récupéré
3	1-35	Grubbs 2 ^{ème} gén. I-81	Ti(Oi-Pr) ₄	Toluène	1-35 récupéré
4	1-35·HCl ^c	Grubbs 2 ^{ème} gén. I-81	-	Toluène	1-35 récupéré

a) Charge de catalyseur : 10 mol%. b) Toutes les réactions ont été effectuées à reflux à une concentration de 0.005 M. c) La réaction a été effectuée avec le sel d'hydrochlorure de l'amine 1-31.

1.4. Métathèse à relais couplée au clivage de l'auxiliaire chiral par RCM

La stratégie de clivage de l'auxiliaire chiral par une réaction de RCM directe a montré ses limites sur le système modèle très encombré 1-26. Par conséquent, il était nécessaire de trouver une parade à cette embûche. La solution envisagée fut donc de coupler la tactique de métathèse à relais (*vide supra*) avec notre méthodologie de clivage d'auxiliaire par RCM.

Nous avons démontré avec l'étude modèle sur les amides que le catalyseur de métathèse était incapable d'initier la réaction avec l'une ou l'autre des doubles liaisons du diène 1-26 (schéma 1-13). En effet, Grubbs a démontré que si un alkylidène de ruthénium tel que 1-37 était formé, il réagirait pour mener au produit de RCM correspondant 1-28.²⁷ Par conséquent, nous pouvons affirmer que 1-37 ne s'est jamais formé. Donc, en s'inspirant de la ruse de la métathèse à relais développée par Hoya, nous avons imaginé que si un substrat tel que 1-38 était traité avec un catalyseur de métathèse, l'initiation de la réaction par le ruthénium devrait se produire en position terminale pour former le carbénoïde 1-39. Très rapidement, cet intermédiaire devrait éjecter du cyclopentène, livrant ainsi le catalyseur de ruthénium

sur la position désirée pour former ainsi l'espèce 1-37. Cette espèce devrait alors cycliser pour finalement former le produit désiré 1-28, de manière détournée.

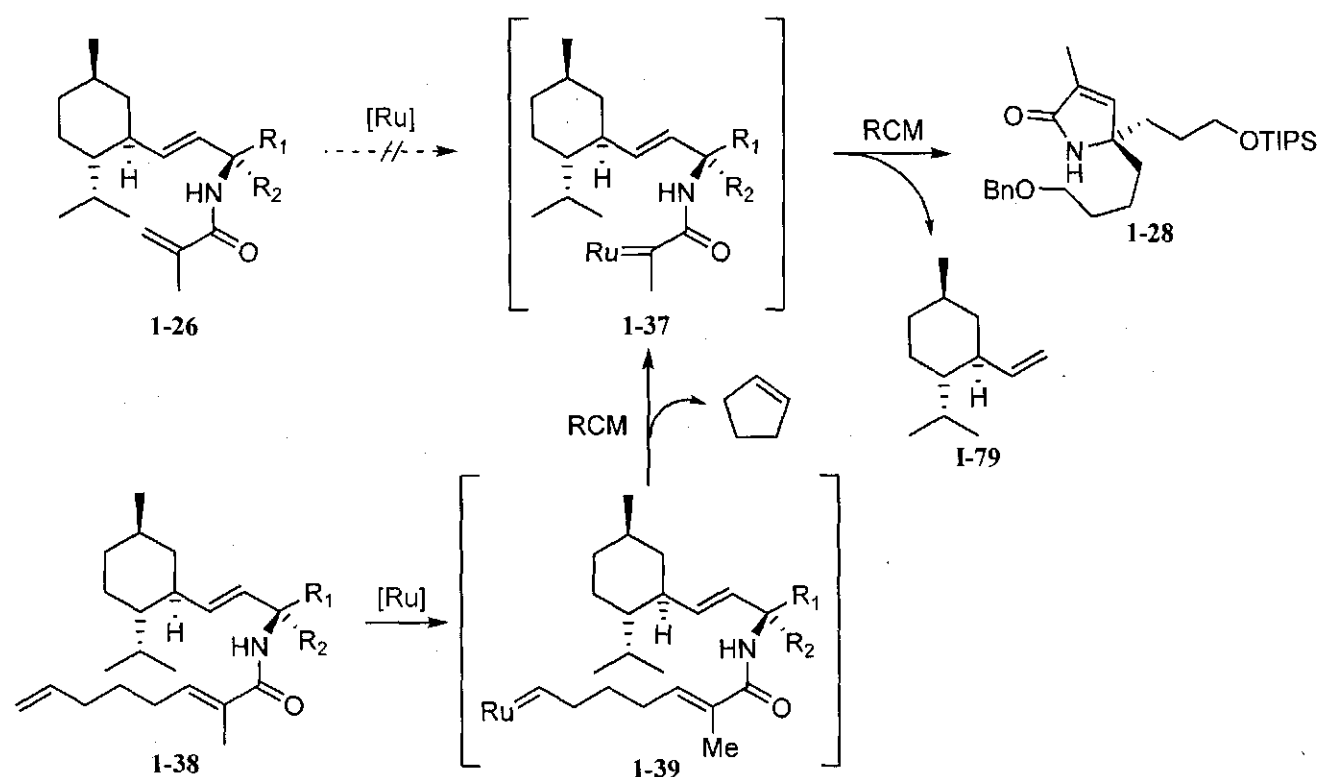


Schéma 1-13.

1.4.1. Synthèse du substrat modèle incorporant la chaîne de relais

Afin de préparer la chaîne de relais, le 5-hexénol (1-40) a été oxydé jusqu'à l'aldéhyde 1-41 avec du PCC (schéma 1-14). Une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons sur cet aldéhyde avec le phosphonate 1-42 nous a permis d'obtenir l'ester α,β -insaturé 1-43 sous forme d'un mélange inséparable d'isomères *E/Z* dans un ratio de 9 : 1. L'ester a alors été saponifié pour donner l'acide carboxylique insaturé correspondant 1-44. Cet acide a pu être couplé avec l'amine 1-34 sous l'action du DCC, complétant ainsi la synthèse du composé modèle de métathèse à relais 1-45.

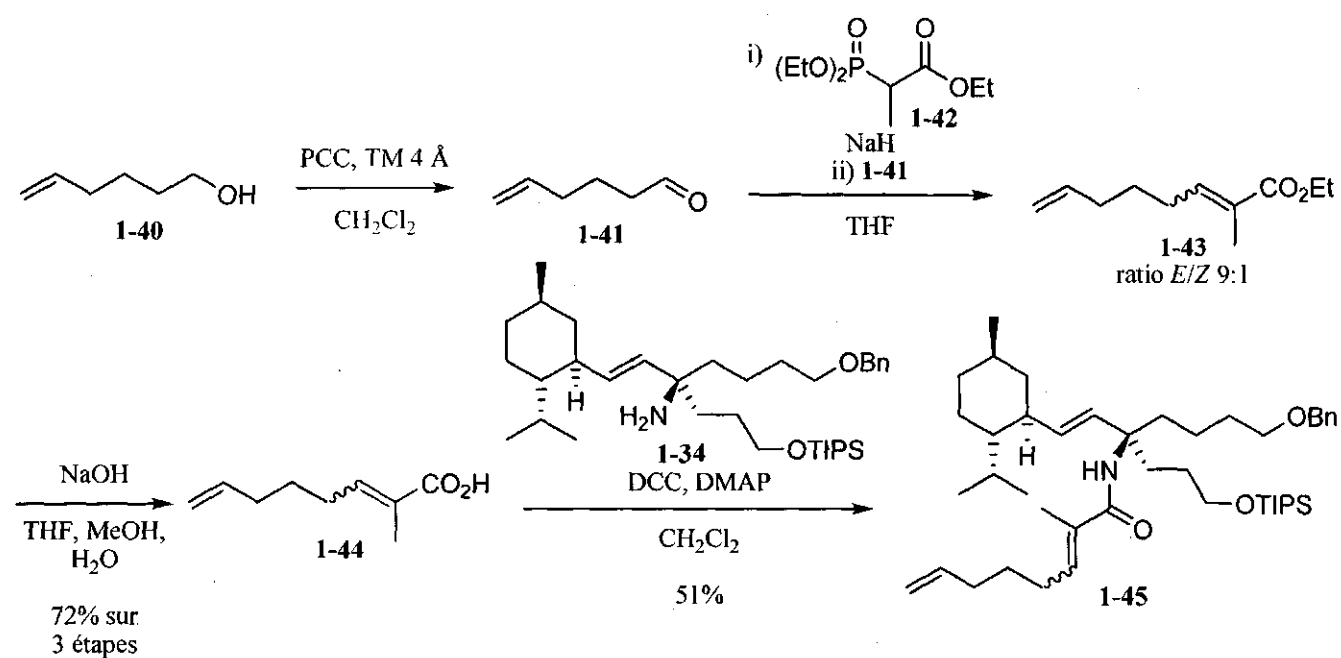


Schéma 1-14.

1.4.2. Résultats de métathèses à relais sur le substrat modèle 1-45

Lorsque le substrat modèle 1-45 a été traité en conditions standard de métathèse, le seul produit formé dans cette réaction fut, de manière intrigante, le produit tronqué 1-26 (schéma 1-15).

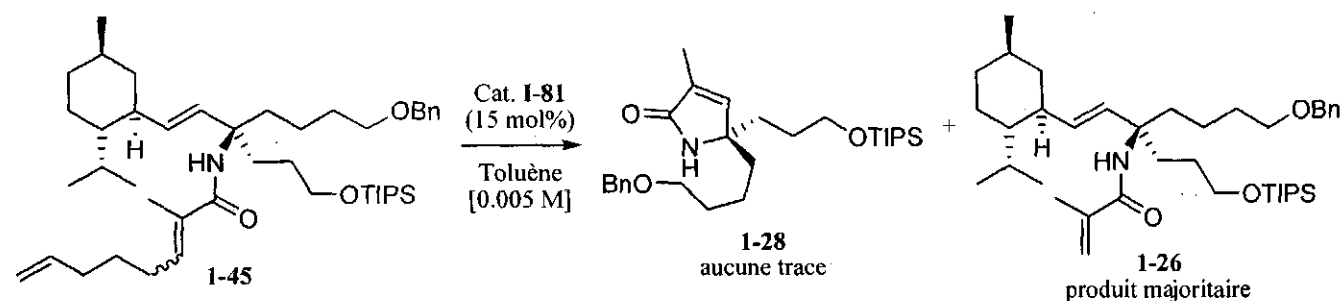


Schéma 1-15.

La formation d'un produit tronqué semblable avait été rapportée par Hoyer dans son étude sur la métathèse à relais (schéma 1-16).²⁸ Dans le but de former la macrolactone 1-47 par RCM à relais, le composé 1-46 a été traité avec le catalyseur de Grubbs de seconde génération. Si la réaction était effectuée sans buller de l'argon dans le milieu réactionnel, le produit tronqué 1-48 était formé

majoritairement. Par contre, si de l'argon était bullé vigoureusement dans la réaction, le produit désiré **1-47** devenait majoritaire. Les auteurs ont expliqué ce résultat en proposant que le produit tronqué **1-48** pourrait être issu d'une métathèse croisée entre l'alkylidène **1-50** et soit du propylène (formé lors de la RCM de **1-50**), soit l'alcène terminal de **1-46**. Le bullage chasserait donc l'éthylène rapidement du milieu réactionnel, mais il est difficile de justifier l'effet du bullage sur la métathèse croisée avec le produit de départ **1-46**. Les auteurs n'élaborent d'ailleurs pas d'avantage sur ce sujet.

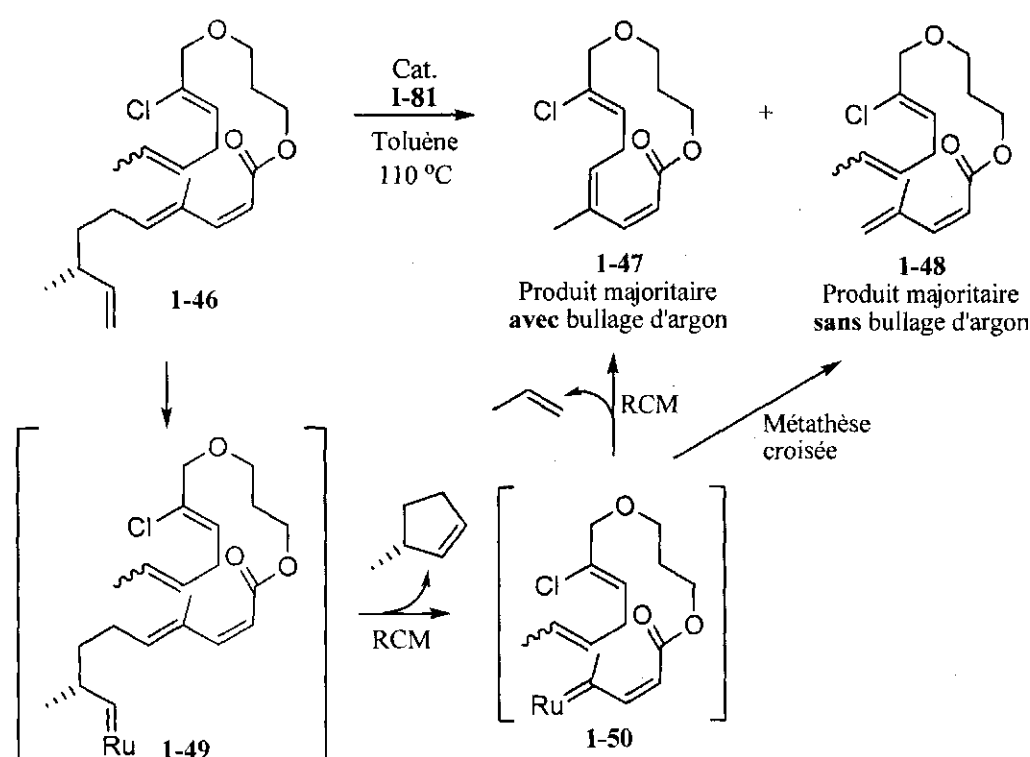


Schéma 1-16.

Nous avons donc revisité la RCM à relais du substrat modèle **1-45** en ajoutant cette fois-ci un bullage d'argon intense au milieu réactionnel (schéma 1-17). À notre grande satisfaction, le produit désiré **1-28** a pu être formé dans des rendements allant jusqu'à 63%, tandis que la formation du produit tronqué **1-26** pouvait être minimisée jusqu'à 26%. Cette réaction demeure toutefois capricieuse et les rendements tendaient à varier considérablement. Dans notre cas, aucun propylène n'est formé. Le produit secondaire de RCM est le dérivé du menthyle **1-79**. Le produit tronqué **1-26** pourrait donc provenir d'une métathèse croisée de l'intermédiaire **1-53** soit avec **1-79** ou avec une autre molécule de **1-45**. Une étude des conditions de dilution a démontré que la concentration n'avait pas d'effets discernables sur le

ratio de produit entre **1-28** et **1-26**. Il fallait donc trouver un moyen de ralentir la métathèse croisée suffisamment pour s'assurer que le produit de RCM désiré **1-28** soit l'unique produit formé.

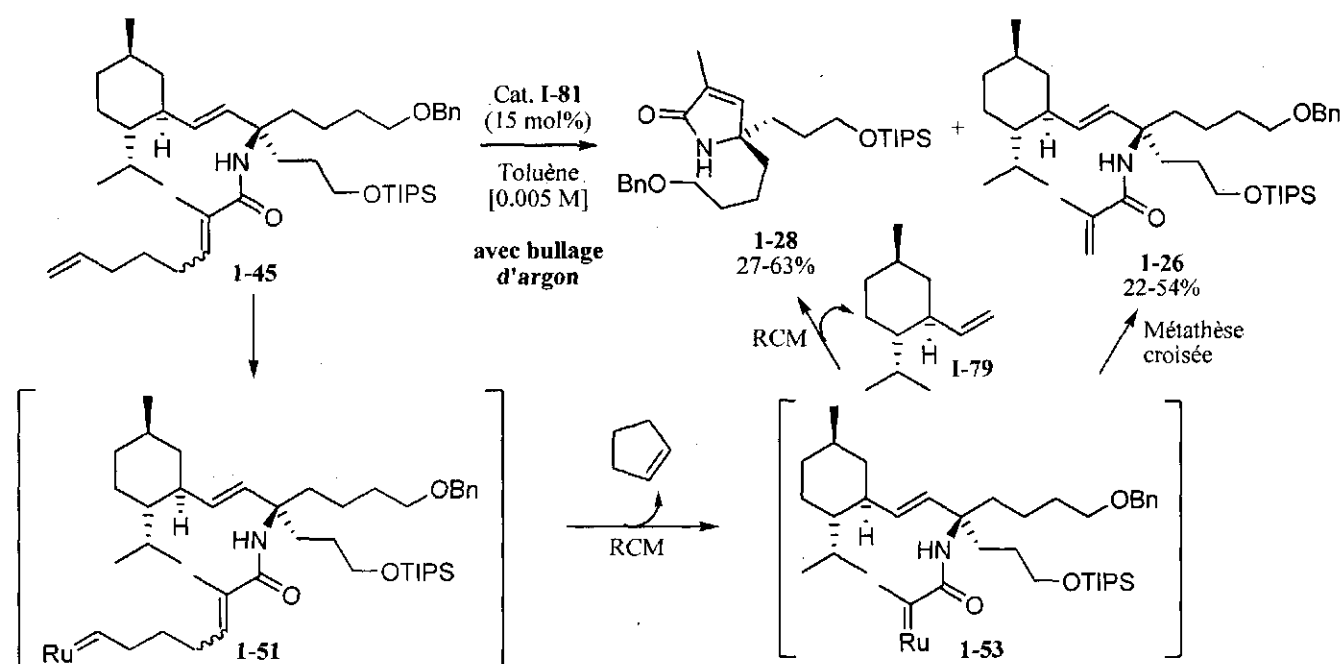


Schéma 1-17.

1.4.3. Substrat modèle incorporant la chaîne de relais modifiée

Puisque nous devons ralentir la réaction intermoléculaire entre l'alkylidène **1-53** et les autres espèces oléfiniques présentes dans le milieu réactionnel, nous avons imaginé qu'augmenter légèrement l'encombrement stérique sur la chaîne de relais pourrait permettre à la RCM de **1-53** de devenir l'unique chemin réactionnel. Notre hypothèse était que l'ajout d'un méthyle en position terminale sur la chaîne de relais n'inhiberait pas l'initiation du cycle catalytique mais ralentirait légèrement les réactions intermoléculaires. D'ailleurs, la chaîne de relais utilisée par Hoya sur le substrat **1-46** incorporait un méthyle en position allylique, ce qui jouait peut-être un rôle plus important qu'on ne le pensait a priori.

La synthèse du substrat incorporant cette chaîne modifiée a débuté par l'emploi d'une procédure rapportée par Hayashi et Narasaka, soit une réaction de Wittig entre le lactol **1-54**⁴³ et un phosphorane menant à l'hydroxy ester **1-55** (schéma 1-18).⁴⁴ L'alcool primaire de **1-55** a été oxydé jusqu'à l'aldéhyde correspondant par le PCC et cet aldéhyde a ensuite subi une oléfination de Wittig, nous

permettant d'isoler le diène **1-56**. Après une saponification de l'ester, l'acide **1-57** a été réagi avec l'amine **1-34** sous l'action d'un agent de couplage, le EDCI, pour compléter la synthèse du substrat incorporant la chaîne de relais modifiée **1-58**.

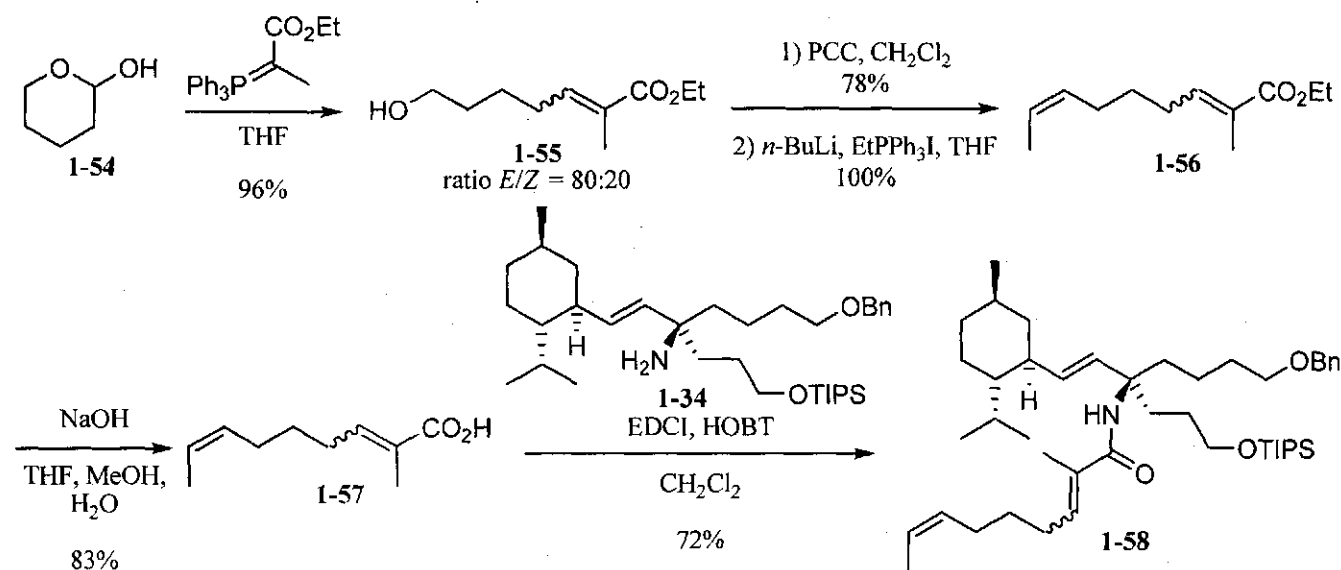


Schéma 1-18.

De façon très satisfaisante, lorsque le substrat **1-58** a été traité avec le catalyseur de Grubbs de seconde génération (**I-81**), sous bullage d'argon intense, le produit de RCM désiré **1-28** a été isolé dans un excellent rendement (schéma 1-19). Aucune trace du produit tronqué n'a été observée, confirmant notre hypothèse quant à l'importance d'incorporer le méthyle terminal sur la chaîne de relais.

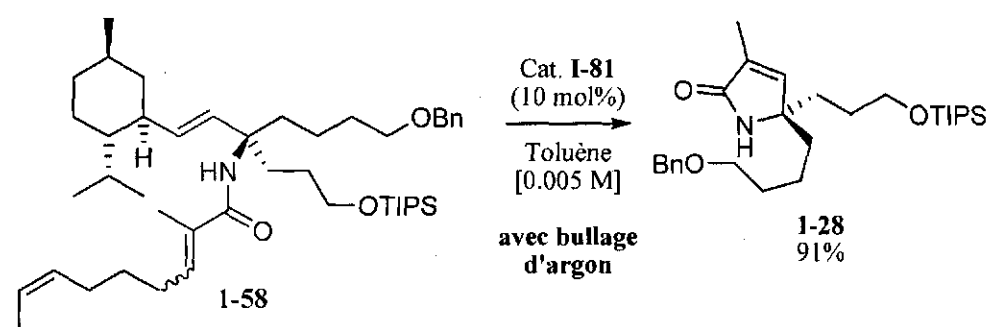


Schéma 1-19.

Ce résultat a conclu notre étude modèle de métathèse. Ces travaux nous ont permis de repousser les limites de notre méthodologie de clivage d'auxiliaire chiral par RCM puisque l'utilisation de la stratégie

de métathèse à relais nous a permis d'obtenir un produit (**1-28**) qui s'avérait impossible à former par métathèse classique. Il a toutefois été nécessaire d'ajuster l'environnement stérique de la chaîne de relais afin d'obtenir le produit désiré de manière reproductible et dans un bon rendement. Nous pouvions maintenant nous tourner vers notre synthèse de la daphniphylline avec confiance quant à une des étapes-clé, la RCM à relais avec clivage de l'auxiliaire chiral. Le prochain pas à franchir dans nos efforts vers la daphniphylline, une cyclopropanation d'énamide pouvait donc maintenant être abordé.

CHAPITRE 2 : CYCLOPROPANATIONS ET FRAGMENTATIONS

2.1. Introduction

Nous étant assurés par notre étude modèle que la séquence RCM/clivage de l'auxiliaire chiral envisagée dans le cadre de notre approche synthétique vers la daphniphylline avait de grandes chances de réussite, nous avons pu nous tourner vers les étapes subséquentes prévues (schéma 2-1). Le composé **2-1** devrait, par réaction de métathèse d'alcènes à relais, pouvoir être converti en pyrrolone **2-2** sans difficulté. Cette pyrrolone devrait nous permettre d'accéder à l'énamide **2-3**, qui pourrait être un bon substrat pour subir une cyclopropanation, ce qui nous mènerait vers un intermédiaire tel le cyclopropane **2-4**. Celui-ci serait fragmenté pour former l'intermédiaire **2-5**, qui pourrait éventuellement nous mener à la daphniphylline (**I-1**). Ce chapitre couvrira donc les travaux que nous avons effectués pour obtenir l'intermédiaire **2-5**.

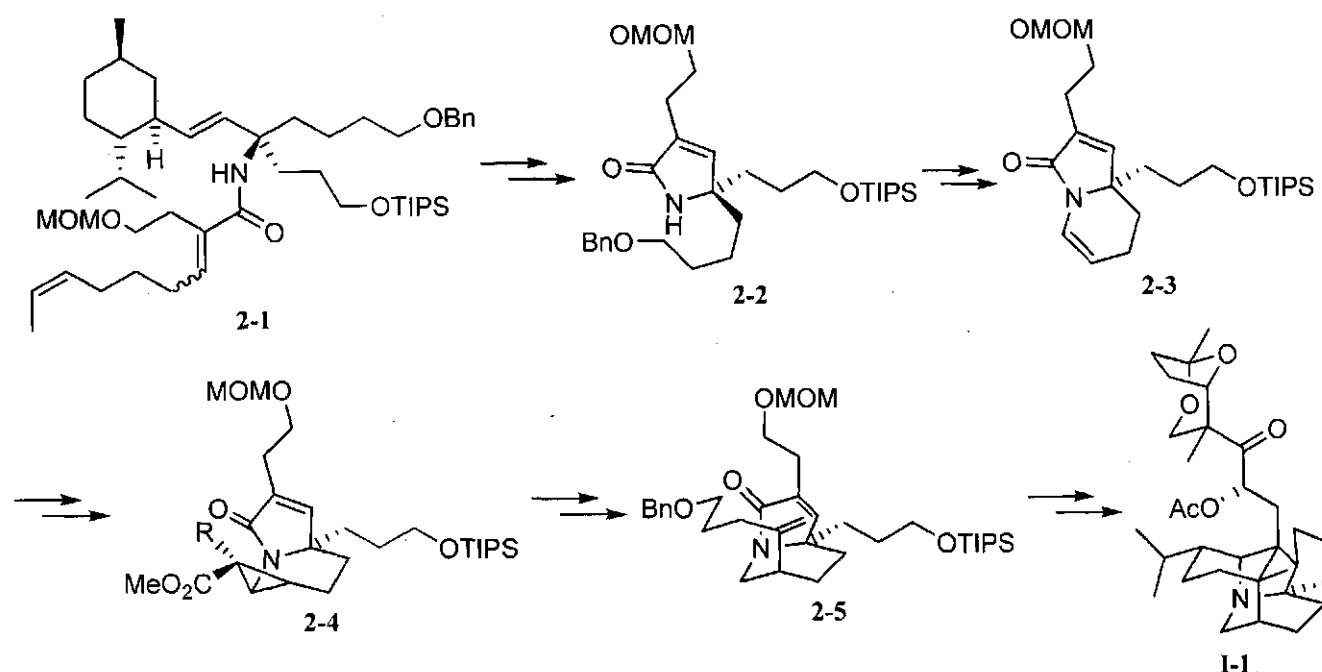
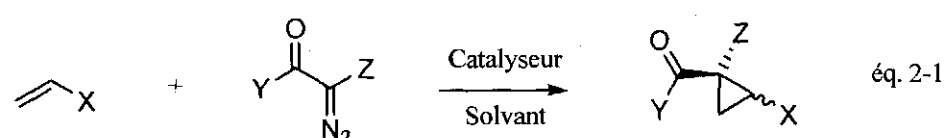


Schéma 2-1.

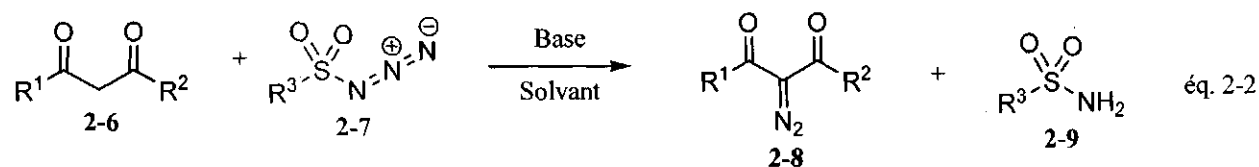
2.2. Réactions de cyclopropanation par des composés diazocarbonylés

Les composés α -diazocarbonylés peuvent réagir avec des alcènes riches en présence d'un catalyseur métallique pour donner les cyclopropanes correspondants tel que présenté dans l'équation 2-1. Cette réaction a pris son envol avec le développement de nouveaux catalyseurs homogènes à base de Cu(I) et de Rh(II).⁴⁵ Ces catalyseurs solubles en milieu organique ont permis aux réactions de se produire à plus basse température que leurs équivalents hétérogènes et, en modifiant leurs ligands, ont permis de contrôler la sélectivité de ces réactions comme jamais.⁴⁶



2.2.1. Réaction de transfert de diazo de Regitz

De manière générale, les composés diazocarbonylés peuvent être préparés avec facilité, principalement par la réaction de transfert de diazo de Regitz (équation 2-2).⁴⁷ Les composés 1,3-dicarbonylés cycliques et acycliques tels que **2-6** réagissent en présence d'une base avec certains azotures de sulfonyle comme **2-7**, principalement l'azoture de *p*-toluènesulfonyle ou l'azoture de *p*-acétamidobenzènesulfonyle (*p*-ABSA) pour donner les composés diazodicarbonylés **2-8** selon le mécanisme présenté au schéma 2-2.



R^{1-2} = Aryle, alkyle, O-alkyle, O-aryle, NH_2 , NR_2 ; R^3 = Me, *p*-tolyle, *p*- CO_2H -phényle, *p*-MeCONH-phényle
Base = Pipéridine, Et_3N , Et_2NH , KOEt, KOH; **Solvant** = MeOH, EtOH, EtOH- H_2O , Et_2O , CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, MeCN

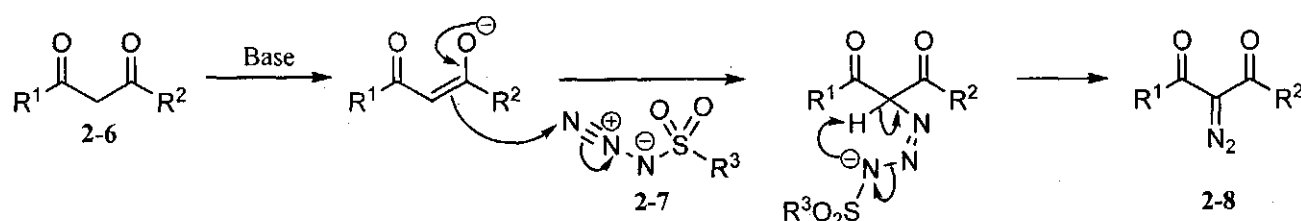
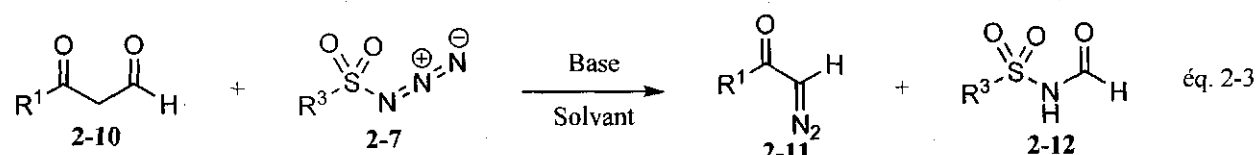


Schéma 2-2.

Dans le cas où $R^2 = H$, l'issue réactionnelle sera différente puisque le composé diazocarbonylé 2-11 sera plutôt obtenu (équation 2-3). L'explication se trouve dans le chemin mécanistique présenté au schéma 2-3. Une cycloaddition dipolaire 1,3 entre l'énolate et l'azoture se produit, menant à un triazole instable qui se décompose en composé diazocarbonylé 2-11. La différence entre les voies réactionnelles présentées aux schémas 2-2 et 2-3 s'explique principalement par la différence d'encombrement stérique entre les énolates de 1,3-dicétones par rapport aux énolates de 1,3-cétoaldéhydes, qui sont moins encombrés et qui permettent à la cycloaddition 1,3 de se produire.



R^{1-2} = Aryle, alkyle, O-alkyle, O-aryle, NH_2 , NR_2 ; R^3 = Me, *p*-tolyle, *p*- CO_2H -phényle, *p*-MeCONH-phényle
Base = Pipéridine, Et_3N , Et_2NH , KOEt, KOH; **Solvant** = MeOH, EtOH, EtOH- H_2O , Et_2O , CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, MeCN



Schéma 2-3.

2.2.2. Réactivité et mécanisme

Les composés diazocarbonylés peuvent être décomposés sous l'action d'un catalyseur métallique en carbénoïdes de métal, qui sont des réactifs de cyclopropanation de choix lorsque générés en présence d'un alcène approprié.⁴⁸ Il a été démontré que l'étape déterminante de ces réactions est la décomposition du diazo en carbénoïde et que tant la nature du composé diazo que celle du catalyseur

métallique et de ses ligands avaient une influence sur la vitesse de réaction. De manière générale, la réactivité des diazos en décomposition dépend de leur richesse électronique. Les diazodicarbonyles sont moins réactifs que les diazomonocarbonyles et la réactivité est croissante dans la série amide < ester < cétone (Figure 2.1).⁴⁹

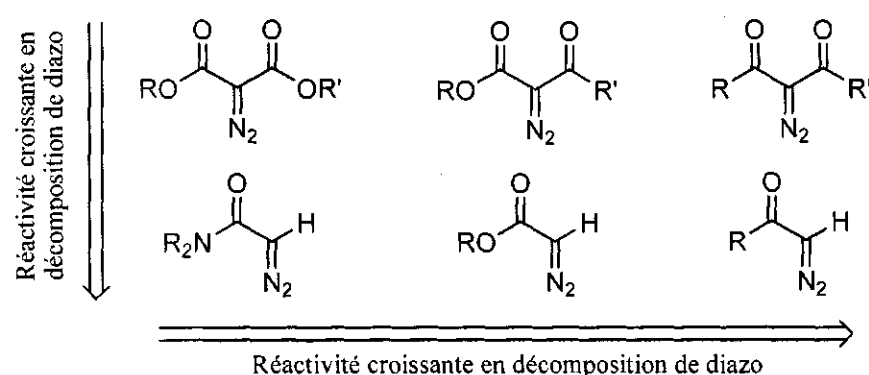


Figure 2-1. Réactivité relative de différents composés diazocarbonylés.

Les deux métaux dont l'usage est le plus répandu en cyclopropanation sont le Cu(I) et le Rh(II). Encore une fois, la richesse électronique du catalyseur a une grande influence sur sa réactivité, un catalyseur pauvre en densité électronique étant plus actif en décomposition de diazo qu'un catalyseur riche (figure 2.2). Il est donc nécessaire de considérer tant la nature du diazo que du catalyseur afin d'estimer les conditions réactionnelles nécessaires à la cyclopropanation.

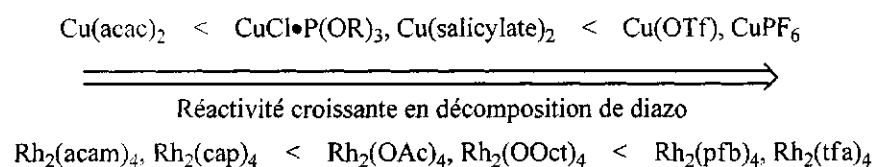


Figure 2-2. Réactivité relative de différents catalyseurs de cyclopropanation.

La cyclopropanation intermoléculaire d'alcènes procède selon l'état de transition représenté à la figure 2.3. L'approche du carbénoïde sur l'alcène se fait de manière à minimiser les interactions stériques entre le substituant R de l'alcène et le carbonyle du diazo. La réaction procède par un mécanisme hautement asynchrone (voire même en deux étapes dans certains cas) dans lequel un développement de charge positive se fait sur le carbone de l'alcène le plus apte à la stabiliser un carbocation (règle de Markovnikov). Vu la nature hautement électrophile du carbène métallique, l'état de transition de cette réaction est reconnu comme étant tôt. Par conséquent, cette réaction est peu sensible aux effets stériques

et la chimiosélectivité entre divers sites réactionnels potentiels provient plutôt des effets électroniques, les alcènes riches réagissant plus rapidement que les alcènes pauvres.⁴⁸

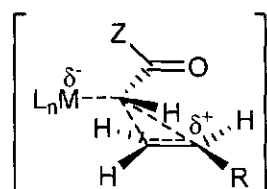


Figure 2.3. État de transition de la cyclopropanation.

Doyle⁵⁰ et Davies⁵¹ ont indépendamment observé de bonnes diastéréosélectivités relatives lors de la cyclopropanation d'alcènes trisubstitués tels que **2-13** par des vinyl diazoesters comme **2-14**, où le fragment vinyle se retrouve majoritairement *cis* par rapport aux substituants R¹ et R³.

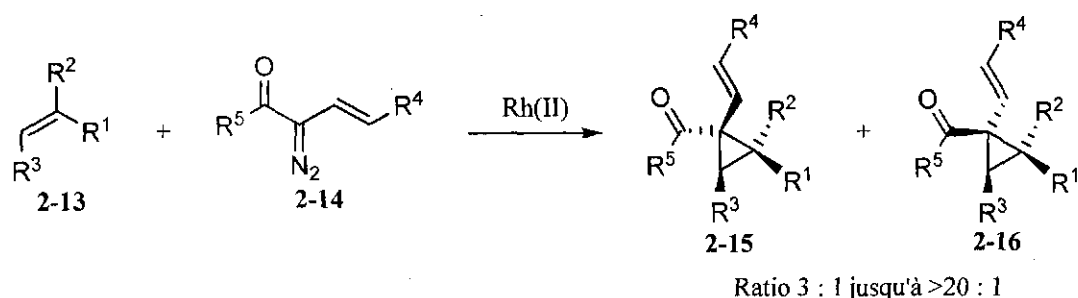


Schéma 2-4.

Doyle a proposé les états de transition **2-I** et **2-II** pour justifier cette sélectivité, s'inspirant de la théorie des effets orbitaux secondaires dans la réaction de cycloaddition de Diels-Alder (schéma 2.5).⁵⁰ L'oxygène du carbonyle pourrait stabiliser la charge positive se développant sur le carbone le plus substitué de l'alcène à l'état de transition. Cette stabilisation aurait un effet de distorsion sur les angles d'une conformation décalée idéale, rapprochant R³ du vinyle dans le cas de l'état de transition **2-I** et rapprochant R³ du métal et de ses ligands dans le cas de **2-II**. Or, l'interaction stérique de R³ avec le catalyseur métallique et ses ligands est beaucoup plus importante qu'avec le vinyle, ce qui favorise l'état de transition **2-I**. De plus, l'état de transition **2-II** souffre d'une interaction stérique défavorable supplémentaire entre R³ et R⁵.

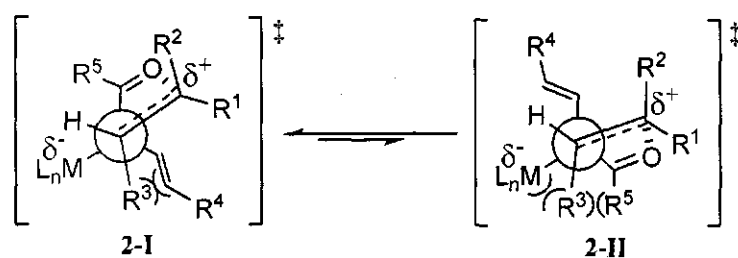


Schéma 2-5.

2.3. Synthèse de l'énamide 2-3

Dans le but d'élaborer la chaîne latérale nécessaire au précurseur de métathèse menant à la daphniphylline, le lactol **1-54** a été traité en conditions d'oléfination de Wittig pour former l'alcool **2-17**. Cet alcool a alors été oxydé par du PCC, menant à l'aldéhyde **2-18**.

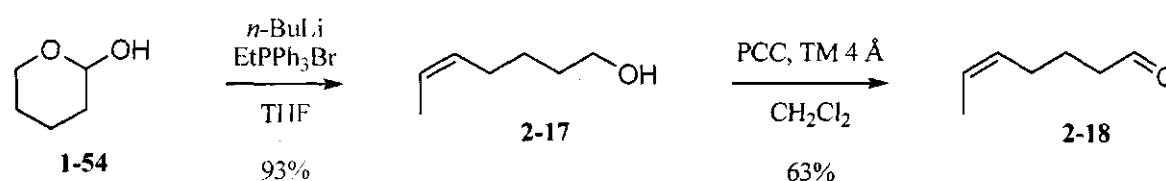


Schéma 2-6.

En parallèle à la préparation de l'aldéhyde **2-18**, le phosphonoacétate **2-19** a été alkylé par le 2-bromoéthanol protégé **2-10**⁵² pour former le réactif de Horner-Wadsworth-Emmons **2-21** (schéma 2-7). L'aldéhyde **2-18** a ainsi pu être dérivé en ester α,β -insaturé **2-22** par l'utilisation du phosphonate **2-21**. Cet ester a ensuite été saponifié par du KOH et l'acide issu de la saponification a été couplé avec l'amine **1-34** pour compléter la synthèse du précurseur de RCM à relais **2-1**.

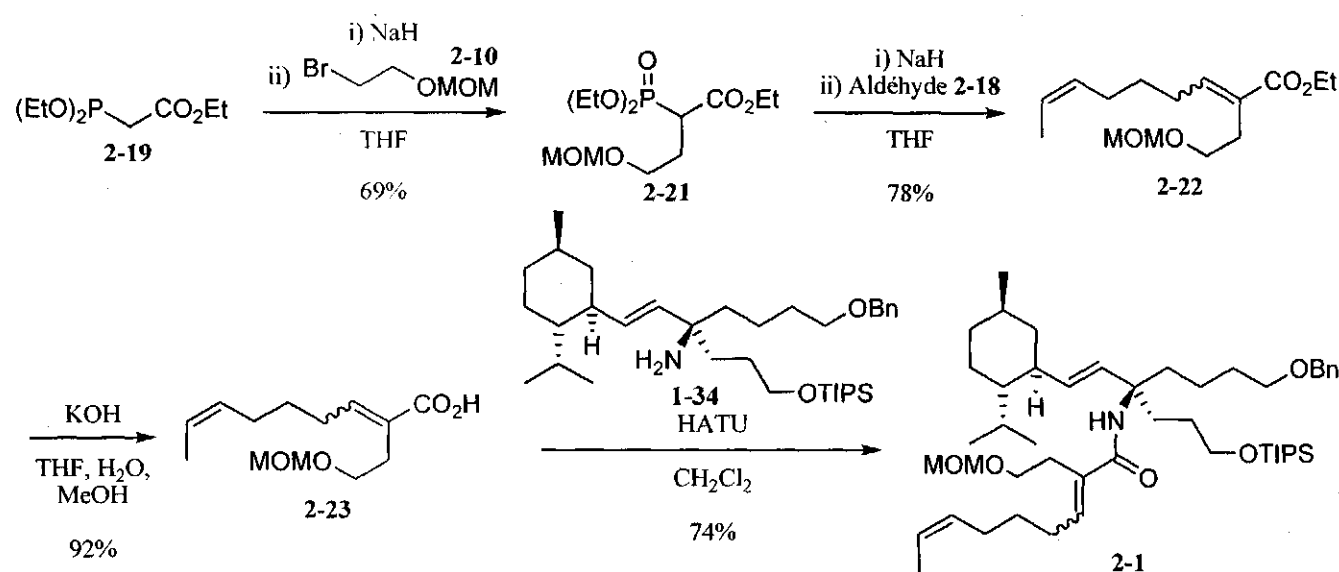


Schéma 2-7.

De manière très satisfaisante, lorsque le composé **2-1** a été traité dans les conditions de RCM développées sur nos composés modèles, le produit cyclisé **2-2** a été obtenu dans un bon rendement, et ce, de manière très reproductible. Cette réaction s'est montrée relativement insensible à la concentration du mélange réactionnel, puisque nous avons pu l'augmenter de 0.005 M jusqu'à 0.01 M sans perte de rendement. Cette modification peut sembler anodine mais s'imposait puisqu'il était nécessaire de pouvoir faire cette réaction sur une échelle raisonnable dans une quantité de solvant qui ne serait pas excessive (~ 5 g de **2-1** dans 1000 mL de toluène).

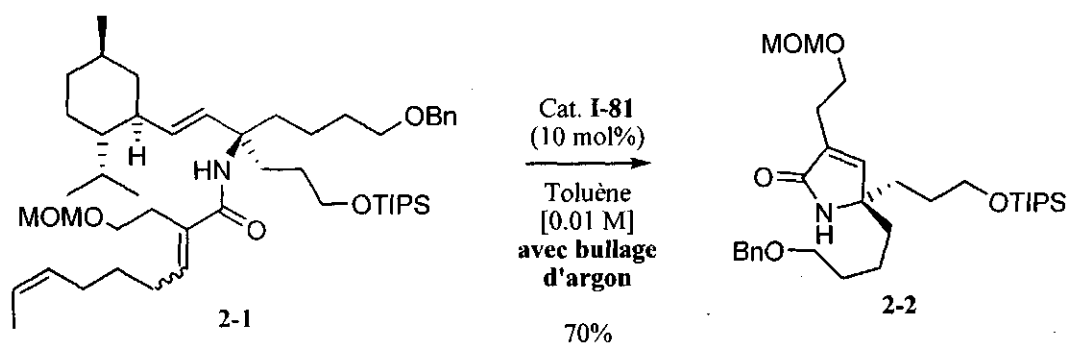


Schéma 2-8.

L'éther benzylique de **2-2** a été clivé en condition d'hydrogénolyse en présence du catalyseur de Pearlman pour donner l'alcool libre **2-24** (schéma 2-9). Cet alcool a été oxydé jusqu'à l'aldéhyde correspondant sous l'action du périodine de Dess-Martin.⁵³ L'aldéhyde a cyclisé *in situ* pour former

l'hémiaminal **2-25** qui a ensuite subi une élimination en condition acide, menant à l'énamide **2-3**. L'hémiaminal **2-25** et l'énamide **2-3** peuvent être purifiés sur gel de silice saturé en Et₃N, mais au coût d'une perte de rendement significative. Ces deux produits bruts sont toutefois suffisamment purs pour être employés tels quels lors des réactions subséquentes.

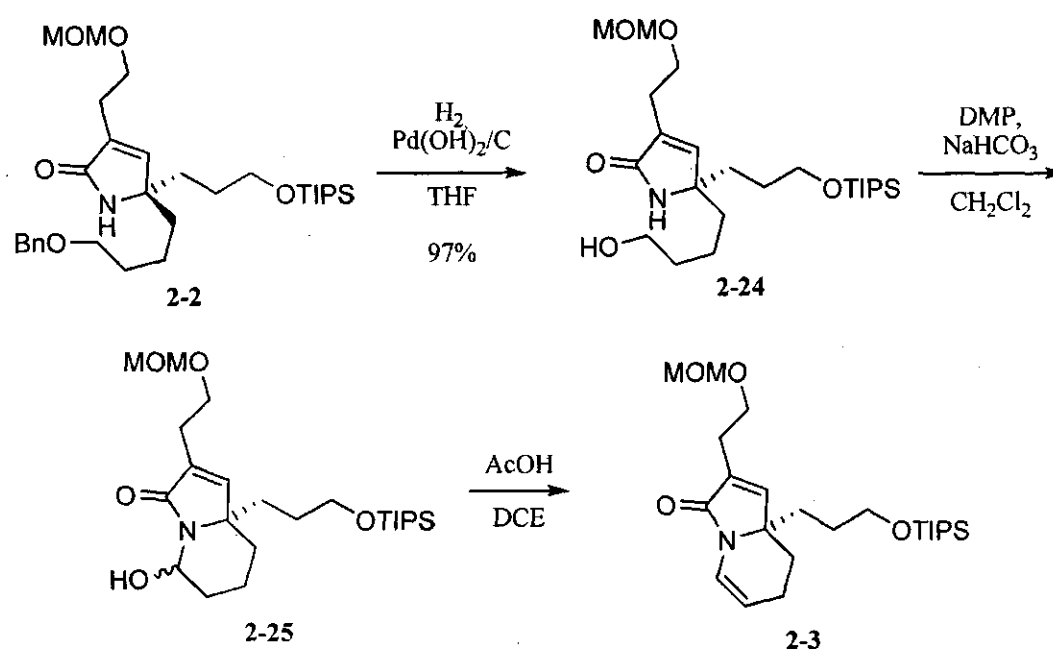


Schéma 2-9.

2.4. Étude de cyclopropanation et de fragmentation sur l'énamide modèle 2-28

L'énamide **2-3** nécessite un total de 22 étapes, dont 16 étapes dans la plus longue séquence linéaire. Ainsi, afin de pouvoir optimiser les conditions de cyclopropanation et de fragmentation de manière efficace, nous avons conçu un composé modèle facilement accessible, l'énamide **2-28** (schéma 2-10).

2.4.1. Étude modèle de cyclopropanation

Le 5-aminopentanol (**2-26**) a été traité avec du chlorure de crotonyle pour donner le produit acylé **2-27**. Celui-ci a subi une oxydation par du PCC, suivi d'une condensation *in situ*, ce qui nous a permis d'obtenir de grandes quantités de l'énamide modèle **2-28**.

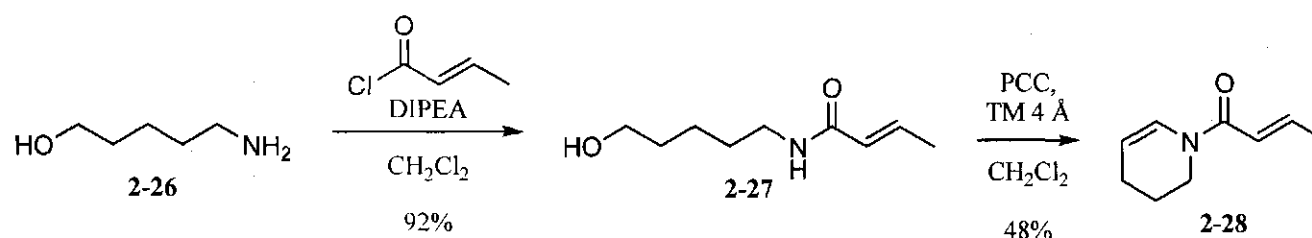


Schéma 2-10.

Une étude exploratoire de cyclopropanation sur l'énamide 2-28 avec le diazoacétate d'éthyle (EDA) a été entreprise (schéma 2-11). Le tableau 2-1 résume ces travaux. L'utilisation du rhodium en tant que catalyseur a été rapidement écartée, car l'acétate de rhodium n'a donné que de la décomposition (entrée 1). Par contre, l'utilisation du cuivre s'est avérée plus prometteuse puisque 24% du produit de cyclopropanation 2-29 désiré a pu être obtenu lorsque du triflate de cuivre(I) a été employé (entrée 2). Le rendement de la réaction ne semble pas affecté par la quantité de catalyseur employée (entrée 2 vs entrée 3) mais plutôt par le nombre d'équivalents de diazoacétate d'éthyle. En effet, en passant de 1.2 (entrée 2) à 2.4 (entrée 4) puis à 4 équivalents (entrée 6), le rendement de la réaction a pu être poussé jusqu'à 56%. Toutefois, ce n'est que lorsque du $\text{Cu}(\text{acac})_2$ a été employé que le rendement de la réaction a été considéré comme acceptable (entrée 6).

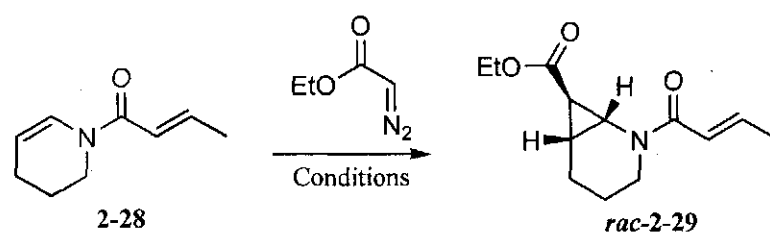


Schéma 2-11.

Tableau 2-1. Résultats de cyclopropanation du substrat modèle **2-28**.

Entrée ^a	Catalyseur	Ligand ^b	Éq. de EDA	Résultats
1	Rh ₂ (OAc) ₄ (10 mol%)	-	4	Décomposition
2	(CuOTf) ₂ -Toluène (1.5 mol%)	BBEDA	1.2	<i>rac</i> - 2-29 (24%, 47% corr.)
3	(CuOTf) ₂ -Toluène (2.5 mol%)	BBEDA	1.2	<i>rac</i> - 2-29 (25%, 51% corr.)
4	(CuOTf) ₂ -Toluène (1.5 mol%)	BBEDA	2.4	<i>rac</i> - 2-29 (49%, 77% corr.)
5	(CuOTf) ₂ -Toluène (1.5 mol%)	BBEDA	4	<i>rac</i> - 2-29 (56%, 81% corr.)
7	Cu(acac) ₂	-	4	<i>rac</i> - 2-29 (79%)

a) Toutes les réactions ont été effectuées dans le CH₂Cl₂ avec un temps de réaction de 16 h. b) Le ratio ligand : métal utilisé était de 1.5 : 1.

Afin de déterminer la stéréochimie relative de *rac*-**2-29**, celui-ci a été saponifié jusqu'à l'acide *rac*-**2-30** (schéma 2-11). Ce composé étant un solide, sa structure a pu être confirmée par diffraction de rayons-X d'un mono-cristal (figure 2-4).

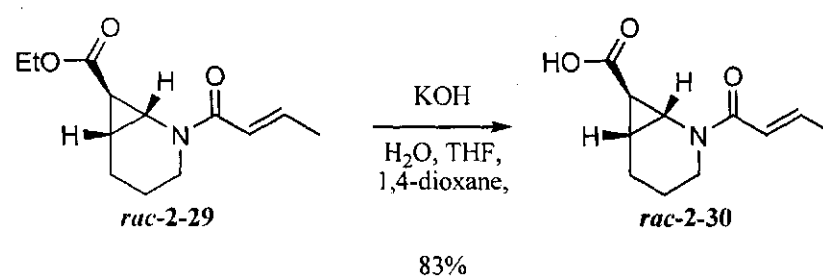


Schéma 2-12.

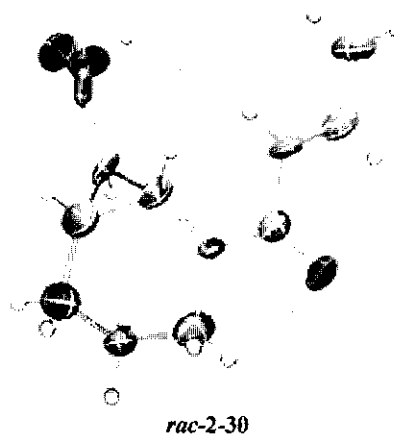


Figure 2-4. Diagramme ORTEP du composé *rac*-**2-30**.

2.4.2. Étude modèle de fragmentation ionique

L'ester *rac*-2-29 a été réduit par du DIBAL-H dans un rendement décevant de 22%, ces conditions étant les meilleures que nous ayons pu développer sur ce système (schéma 2-13). L'alcool *rac*-2-31 ainsi obtenu a été traité avec du chlorure de tosyloxy en conditions basiques, dans le but de former l'intermédiaire *rac*-2-32. Nous avons imaginé que, dans les conditions de réactions, l'atome d'azote serait en mesure de fragmenter le cyclopropane en éjectant le tosylate, menant à la formation de l'iminium *rac*-2-33. Cet iminium aurait pu être réduit par un traitement subséquent au NaBH(OAc)₃ jusqu'au produit désiré *rac*-2-34. Toutefois, le seul produit observé dans cette réaction a été le diénamide 2-35, isolé avec un bon rendement. Ce produit proviendrait, de toute évidence, d'une déprotonation de l'iminium *rac*-2-33 qui serait trop rapide pour être interceptée par un hydruure.

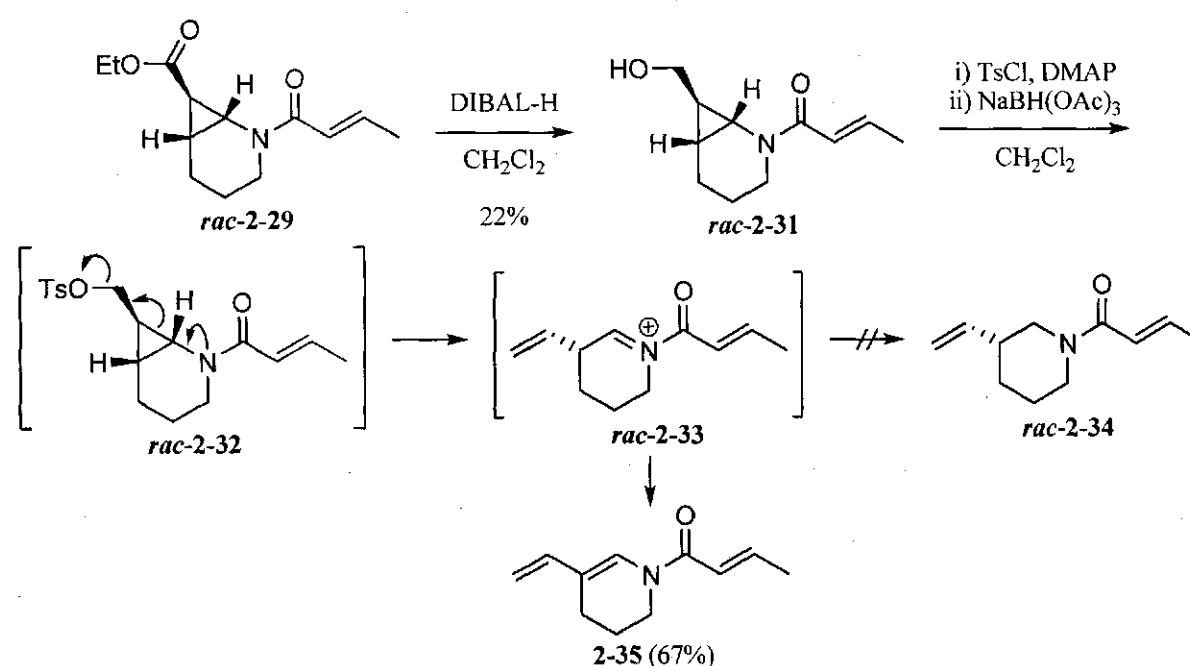


Schéma 2-13.

La formation du diénamide *rac*-2-35 n'était pas une bonne nouvelle car, dans notre système menant à la daphniphylline, il fallait conserver à tout prix l'information stéréochimique du cyclopropane. Or, diénamide 2-35 est achiral. Il nous fallait donc trouver une alternative à cette fragmentation ionique.

2.4.3. Étude modèle de fragmentation radicalaire

Les radicaux cyclopropylcarbinyles subissent une ouverture réversible et rapide du cycle cyclopropane pour former des radicaux butényles à une vitesse de l'ordre de 10^8 s^{-1} à 37°C .⁵⁴ Des vitesses de réaction encore plus grandes selon le degré de substitution du cyclopropane ont été rapportées (schéma 2-14).⁵⁵

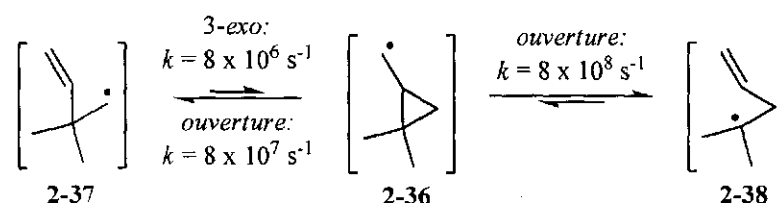


Schéma 2-14.

Cette augmentation de vitesse de réaction est due à une combinaison d'effets électroniques et stériques affaiblissant le lien cyclopropyle à briser. Pratiquement n'importe quel substituant affaiblira le lien : les groupements électro-attracteurs retirent de la densité électronique de l'orbitale liante alors que les groupements électro-donneurs poussent de la densité électronique dans l'orbitale anti-liante. La présence d'un substituant affectera ainsi le niveau énergétique de la HOMO et de la LUMO du lien à briser, résultant en une modification du gap énergétique avec la SOMO du radical. Conséquemment, la vitesse de l'ouverture sera affectée d'une manière qui reflétera la nature de l'interaction dominante. La répulsion stérique provoque un allongement, donc un affaiblissement du lien. Cet effet a été étudié par Horner et Newcomb.⁵⁶ La répulsion stérique est plus importante dans le radical *cis*-méthylcyclopropylcarbinyle (2-39) que dans l'isomère *trans* (2-40), résultant en une vitesse d'ouverture significativement plus grande (2-15).

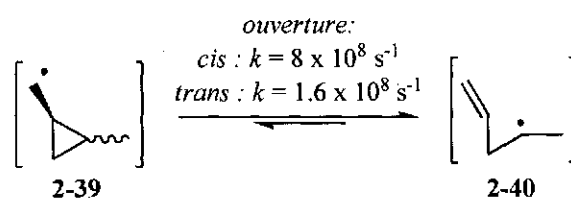


Schéma 2-15.

Afin d'exploiter cette stratégie, l'alcool modèle *rac*-2-31 a été dérivé en xanthate *rac*-2-41. Lorsque le xanthate *rac*-2-41 a été soumis en conditions d'initiation radicalaires, le radical cyclopropylcarbinyle 2-

42 a été formé. Celui-ci a rapidement brisé le lien le plus faible du cyclopropane, pour mener à l'intermédiaire fragmenté *rac*-2-43 qui a pu être réduit par l'hydruure de tributylétain, menant au produit *rac*-2-44 dans un bon rendement, sans perte de l'information stéréochimique.

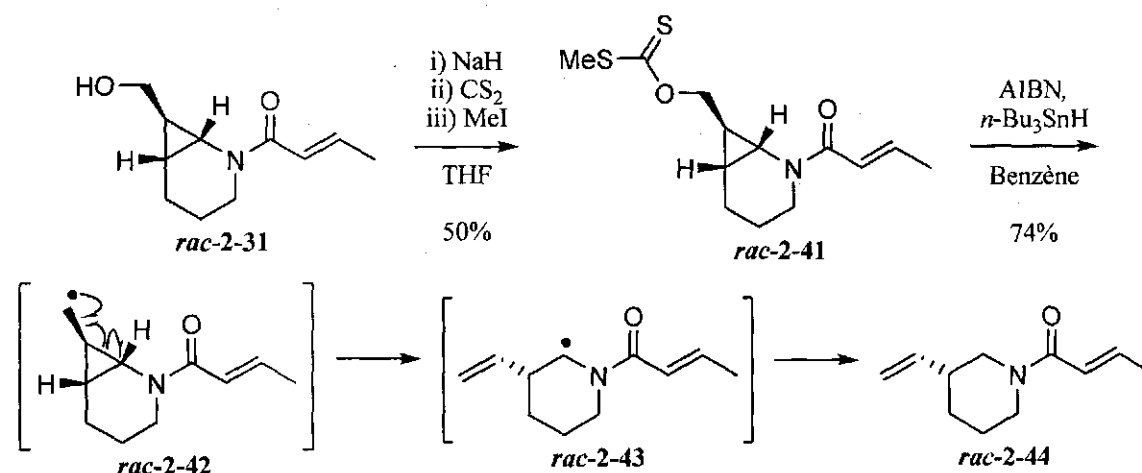


Schéma 2-16.

Ce résultat nous a poussés à investiguer cette stratégie de cyclopropanation/fragmentation radicalaire sur l'énamide 2-3, en étant assez confiants que celui-ci se comporterait de façon comparable à l'énamide modèle.

2.5. Synthèse du bicyclic 2-5

2.5.1. Séquence cyclopropanation – alkylation – fragmentation

Afin de préparer le bicyclic 2-5, la première approche explorée a été la cyclopropanation de l'énamide 2-3 par le diazoacétate d'éthyle catalysée par le $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (schéma 2-17). Le cyclopropane désiré 2-45 a été obtenu dans un rendement légèrement inférieur à celui observé dans le cas du composé modèle. La stéréochimie du composé 2-45 n'a pas pu être déterminée car aucun dérivé cristallin n'a pu être obtenu. Nous avons toutefois supposé que la cyclopropanation se faisait sur la face la moins encombrée du bicyclic, soit la face β , puisque la face α est fortement gênée par la présence de la chaîne alkyle portant l'éther silylé. Toutefois, cette supposition a été confirmée par des résultats de diffraction de rayons-X sur un système légèrement différent qui sera décrit à la section 3.5 (*vide supra*).

Dans le but d'introduire la chaîne latérale nécessaire, une alkylation a été envisagée. Reissig et ses collaborateurs ont rapporté que les énolates dérivés de cyclopropylesters peuvent être des nucléophiles appropriés envers des électrophiles suffisamment réactifs comme le MeI ou le bromure d'allyle.⁵⁷ Le cyclopropane **2-45** a donc été déprotoné puis alkylé par du bromure d'allyle. Malheureusement, la réaction a procédé dans un rendement exécrable de 6% pour mener au composé **2-46**, le reste du bilan de masse étant des produits de décomposition. Un criblage de différentes bases (LDA, LiTMP, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS) et d'additifs (HMPA, TMEDA) n'a donné aucun résultat intéressant. Ces conditions d'alkylation n'ont donc pu être optimisées davantage et cette voie a donc été abandonnée au profit d'une stratégie plus convergente.

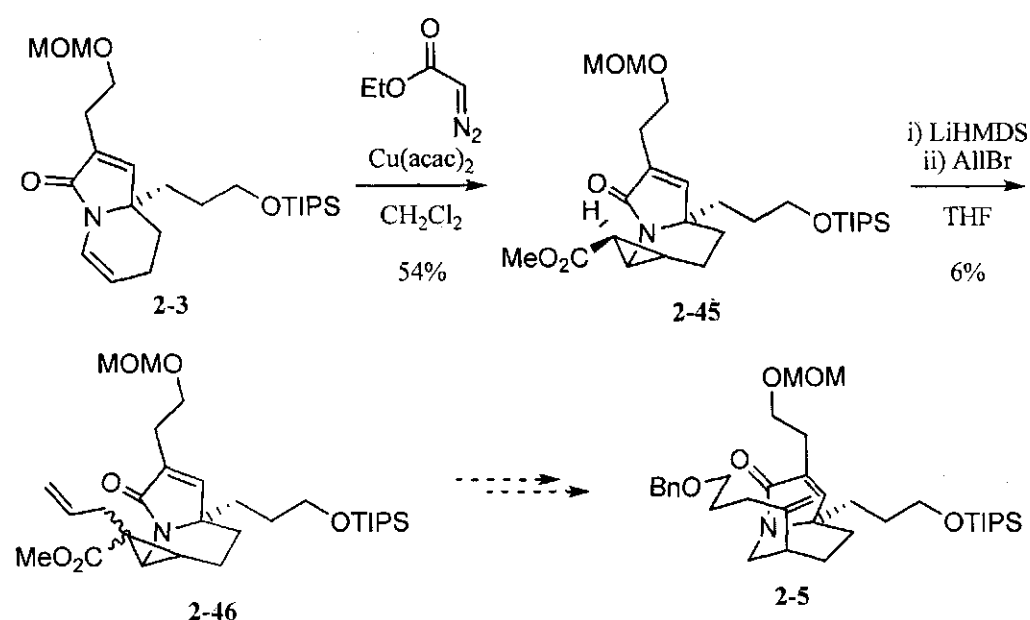


Schéma 2-17.

2.5.2. Séquence cyclopropanation par un vinyldiazoacétate – fragmentation

Afin de rendre la séquence synthétique plus convergente et d'éviter l'alkylation problématique du cyclopropane, l'utilisation d'un vinyldiazoacétate comme agent de cyclopropanation a été envisagée. L'utilisation de ces réactifs en cyclopropanation et en insertion C-H a été largement documentée par le Pr Davies.⁵⁸ Davies et ses collaborateurs ont également publié des méthodes générales pour synthétiser ces réactifs, procédures que nous avons employées pour préparer le vinyldiazoester **2-39** (schéma 2-18).⁵⁹ Ainsi, le cétoester **2-47**, préparé à partir de l'acétoacétate d'éthyle selon une procédure rapportée

par Miller⁶⁰, a été soumis en condition de transfert de diazo de Regitz pour donner le diazocétoester **2-48**. Une réduction de la cétone par du NaBH₄ a mené à l'alcool **2-49** qui a été déshydraté par du POCl₃, nous permettant d'isoler le vinyldiazoester **2-50**. Celui-ci est relativement stable lorsque gardé au réfrigérateur à l'abri de la lumière.

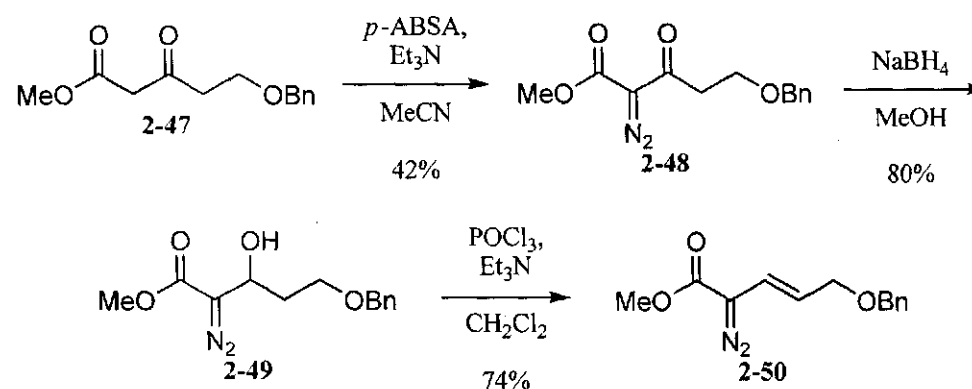


Schéma 2-18.

Avant de tenter la cyclopropanation sur l'énamide **2-3**, nous avons optimisé la réaction sur l'énamide modèle **2-28** (schéma 2-19). Cette étude est résumée au tableau 2-2. Les conditions que nous avons déterminées comme optimales pour la cyclopropanation par le diazoacétate d'éthyle avec le Cu(acac)₂ comme catalyseur se sont avérées parfaitement inefficaces avec le vinyldiazoester **2-50** (entrée 1). Le triflate de cuivre (I) n'a pas été plus performant, ne donnant qu'un faible rendement de cyclopropanation (entrée 2). Les catalyseurs de cuivre étant inefficaces, nous nous sommes tournés vers les catalyseurs à base de rhodium, Davies ayant rapporté de bons rendements de cyclopropanation avec ceux-ci sur un système similaire au nôtre.⁶¹ L'utilisation de Rh₂(OPiv)₄ à 5 mol% s'est montrée prometteuse (entrée 3) mais le rendement a été plus élevé lorsque la quantité de catalyseur a été diminuée à 2 mol% (entrée 4). Le Rh₂(OOct)₄ a donné un rendement comparable au Rh₂(OPiv)₄, mais a l'avantage d'être disponible commercialement, contrairement au Rh₂(OPiv)₄ qui lui doit être synthétisé à partir du Rh₂(tfa)₄.⁶² Dans tous les cas, la formation d'un seul diastéréoisomère a été observée.

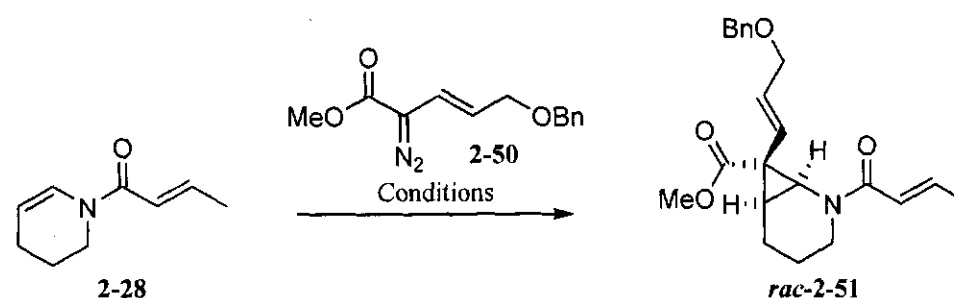


Schéma 2-19.

Tableau 2-2. Résultats de cyclopropanation de l'énamide 2-28 par le diazo 2-50.

Entrée ^a	Catalyseur	Éq. de diazo 2-50	Résultats
1	Cu(acac) ₂	4	2-28 et 2-50 récupérés intacts
2	(CuOTf) ₂ -Toluène (5 mol%)	1.2	2-51 (5%) et 2-28 (48%)
3	Rh ₂ (OPiv) ₄ (5 mol%)	1.2	2-51 (30%) et 2-28 (61%)
4	Rh ₂ (OPiv) ₄ (2 mol%)	1.2	2-51 (78%) et 2-28 (traces)
5	Rh ₂ (OOct) ₄ (2 mol%)	1.2	2-51 (73%) et 2-28 (traces)

a) Toutes les réactions ont été effectuées dans le CH₂Cl₂ avec un temps de réaction de 30 min.

La stéréochimie de *rac*-2-51 n'a pas été confirmée mais est supposée être telle que représentée dans le schéma 2-19. L'origine de cette stéréochimie proposée réside dans l'hypothèse de Doyle présentée dans la section 2.2.2. Si on applique ce modèle à notre système, on peut imaginer les deux états de transitions 2-III et 2-IV (schéma 2-20). L'état de transition favorisé devrait être 2-III car il minimise les interactions entre l'ester, le métal et ses ligands et le cycle à six membres de l'énamide. L'état de transition 2-IV minimise quant à lui les répulsions stériques entre la chaîne vinyle et le cycle, mais les interactions entre le métal et l'ester et le cycle à 6 sont sévères. On peut aussi imaginer une répulsion électrostatique entre l'oxygène du carbonyle et l'azote de l'énamide dans 2-IV. Tous ces facteurs devraient donc favoriser la formation du produit issu de l'état de transition 2-III, menant au diastéréoisomère *rac*-2-51.

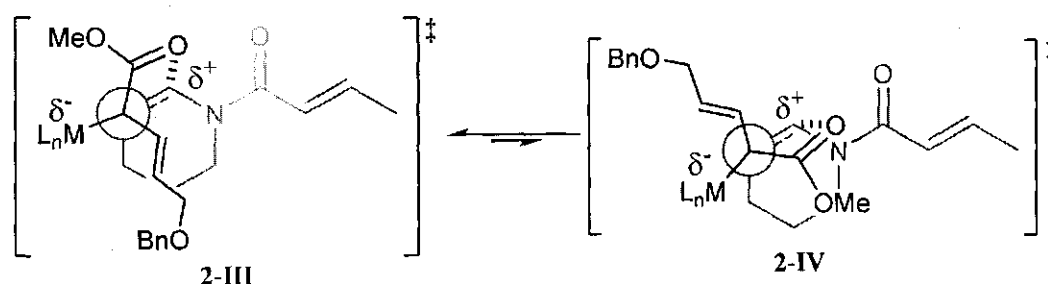


Schéma 2-20.

Les conditions optimisées sur le modèle ont été transposées sur l'énamide **2-3**, ce qui nous a permis d'obtenir le vinylcyclopropane **2-52** dans un bon rendement, considérant que celui-ci est déterminé sur 3 étapes (schéma 2-21). Encore une fois, la stéréochimie représentée au schéma **2-21** est proposée en fonction de l'hypothèse de Doyle et la sélectivité faciale est basée sur l'encombrement de la face α par la chaîne alkyle.

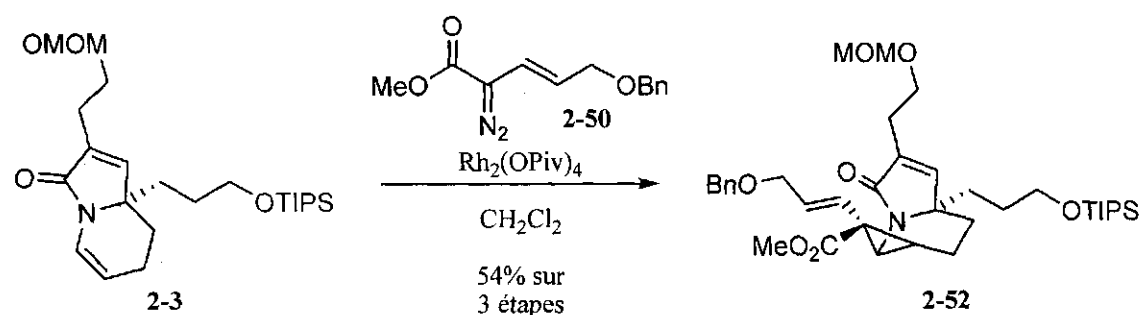


Schéma 2-21.

La liaison double de **2-52** a été réduite en condition d'hydrogénation et, grâce au Na_2CO_3 dans le milieu, le groupement benzyle n'a pas été clivé dans ces conditions (schéma 2-22).⁶³ L'ester **2-53** a ensuite été hydrolysé par du triméthylsilanolate de potassium pour mener à l'acide **2-54**.⁶⁴ L'utilisation de ce réactif a été rendu nécessaire car la réaction dans les conditions classiques de saponification (KOH ou NaOH dans l'eau/THF) était excessivement lente et dans plusieurs cas, la déprotection de l'éther silylé était observée plutôt que l'hydrolyse de l'ester. L'acide **2-54** a ensuite été réduit en alcool **2-55** par une procédure en deux étapes, soit la formation d'un anhydride mixte suivie d'une réduction par du NaBH_4 dans le même ballon réactionnel.

La séquence en trois étapes (hydrolyse, formation puis réduction de l'anhydride mixte) donnait un meilleur rendement que la réduction directe par DIBAL-H de l'ester **2-53** à l'alcool **2-55**. L'alcool **2-55**

a ensuite été dérivé en xanthate **2-56**. Ce xanthate a alors été traité dans les conditions d'initiation radicalaire développées sur notre cyclopropane modèle et, à notre grande satisfaction, le produit fragmenté **2-5** a été obtenu dans un bon rendement.

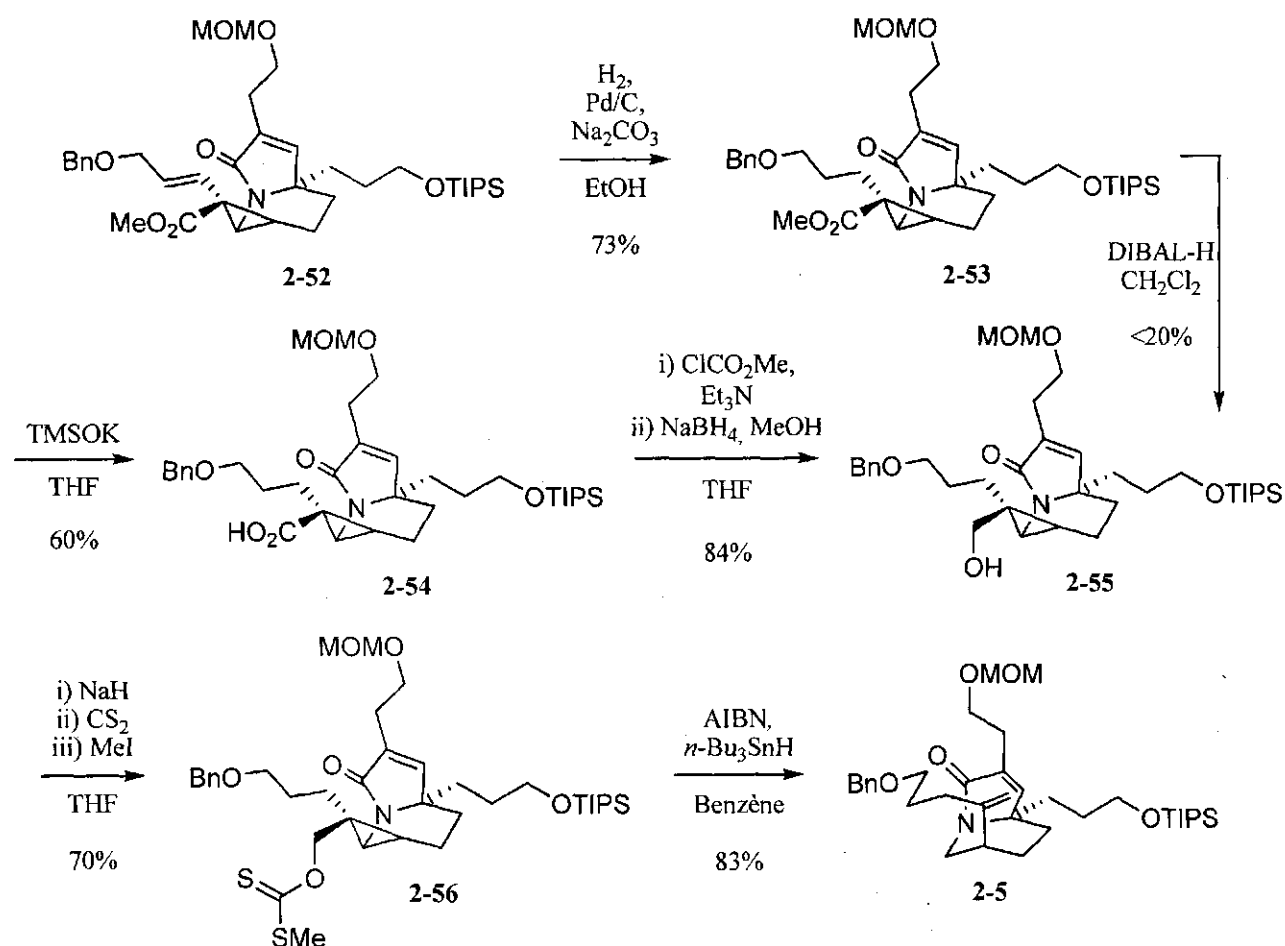


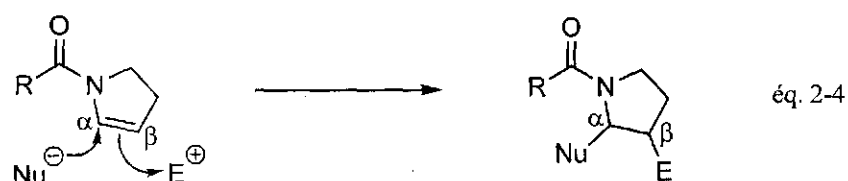
Schéma 2-22.

2.6. Stratégie d'iodoéthérification – cyclisation radicalaire

Bien que le composé bicyclique **2-5** ait pu être obtenu de manière relativement efficace *via* la stratégie de cyclopropanation – fragmentation radicalaire (6 étapes à partir de l'énamide **2-3**, plus 4 étapes pour préparer le vinyldiazoester **2-50**), nous pensions pouvoir trouver une séquence plus courte pour convertir l'énamide **2-3** en bicyclic **2-5**. La stratégie que nous avons alors envisagée consistait en une séquence d'iodoéthérification suivie d'une cyclisation radicalaire.

2.6.1. Précédents en iodoéthérification – cyclisation radicalaire d'énamides

La double liaison riche en électron des *N*-acylénamides cycliques présente de nombreuses opportunités synthétiques. L'une de ces applications qui semble très versatile est l'addition simultanée d'un électrophile et d'un nucléophile à la double liaison de l'énamide (équation 2-4).⁶⁵



Ce processus résulte en la fonctionnalisation simultanée des positions α et β de ces substrats, l'étape d'addition électrophile se faisant à la position β , plus riche en électron et qui permet ainsi l'addition subséquente du nucléophile à la position électrophile α . La condition essentielle à un tel système est de trouver une combinaison d'un nucléophile qui est moins réactif que l'énamine de départ et qui ne réagira qu'une fois l'iminium formé. Une combinaison possible est l'utilisation d'une source d'halogène positif (NIS, par exemple) comme électrophile et d'un alcool comme nucléophile. Cette stratégie a été exploitée par Norton Matos et ses collaborateurs dans la synthèse de pyrrolidines et de pipéridines fonctionnalisés à partir de *N*-acylénamides.⁶⁶ Par exemple, l'énamide **2-57** a été traité avec du NIS et de l'alcool propargylique, ce qui a mené à la formation de l'iodoéther **2-59** (schéma 2-23). La diastéréosélectivité d'addition *trans* est issue de l'intermédiaire iodonium **2-58** formé préalablement à l'attaque *anti* du nucléophile sur la position α . Toutefois, une mauvaise sélectivité faciale est rapportée pour l'addition électrophile, le groupement ester n'ayant pas une influence suffisante pour diriger la face de formation de l'iodonium.

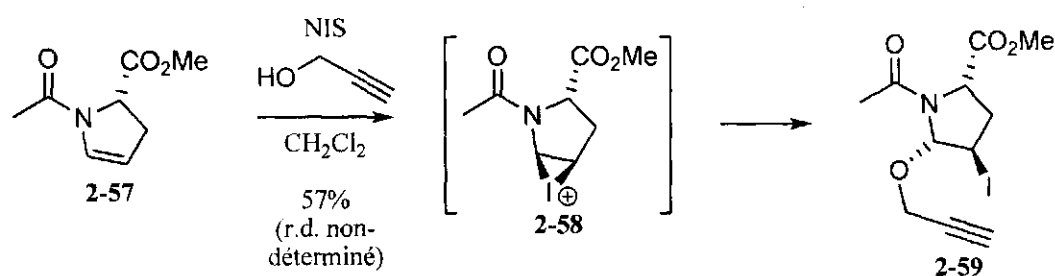


Schéma 2-23.

Ils ont ensuite traité l'iodoéther **2-59** en conditions d'initiation radicalaire, le radical secondaire ainsi généré cyclisant de manière *5-exo-dig* pour former l'hémiacétal bicyclique **2-60** (schéma 2-24). Celui-ci a été ouvert de deux manières différentes. Une réduction exhaustive au LiAlH_4 a mené au diol **2-61** ou une ouverture de l'hémiacétal induite par le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ suivie d'une allylation a permis d'obtenir le composé **2-62**.

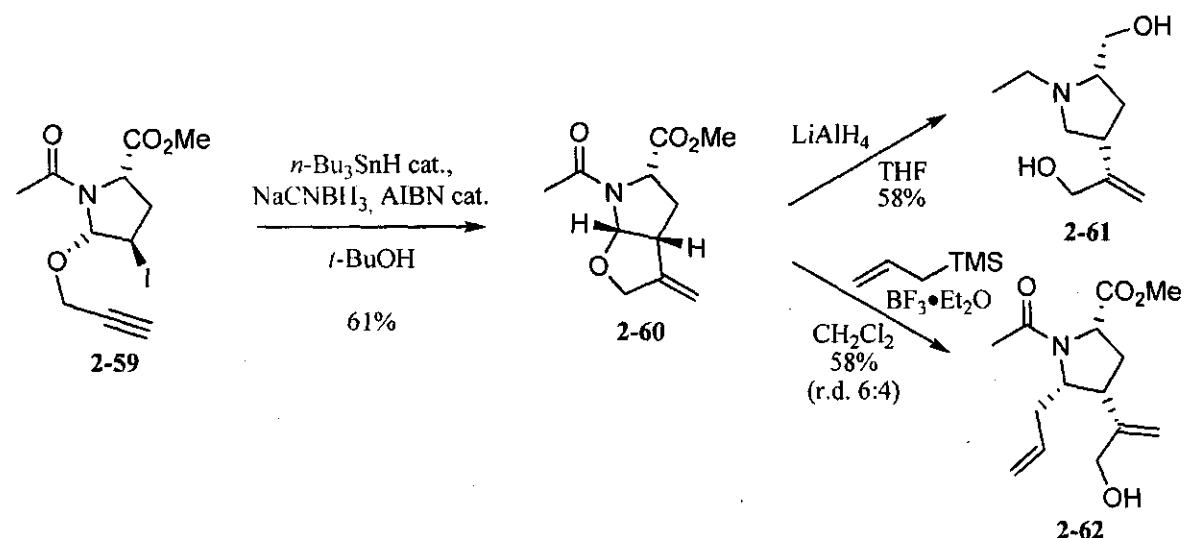


Schéma 2-24.

2.6.3. Iodoéthérification – cyclisation radicalaire sur l'énamide modèle 2-28

L'énamide modèle **2-28** a été traité dans les conditions d'iodoéthérification développées par Norton Matos ce qui nous a permis d'isoler l'iodoéther *rac*-**2-63** (schéma 2-25). Puis, après avoir soumis cet iodoéther en conditions d'initiation radicalaire, l'hémiacétal *rac*-**2-64** a pu être isolé dans un bon rendement. La preuve de concept étant faite, nous avons pu appliquer cette stratégie à notre système menant à la daphniphylline, soit l'énamide **2-3**.

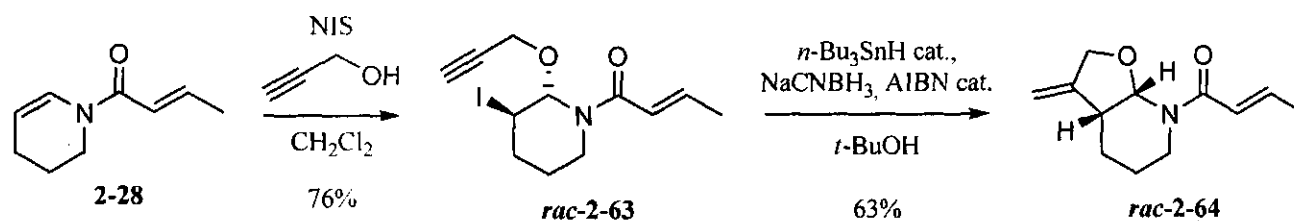


Schéma 2-25.

2.6.3. Iodoéthérification – cyclisation radicalaire sur l'énamide 2-3

Nous avons ensuite décidé de transposer les conditions explorées sur le système modèle à l'énamide **2-3**. Nous avons imaginé que, lorsque celui-ci serait traité avec du NIS, la formation de deux iodoniums pouvait se produire, soit les intermédiaires **2-65** et **2-66**, selon la face d'attaque préférée de l'alcène (schéma 2-26). Cependant, il est reconnu que la formation des ions haloniums est une étape rapide et réversible et que c'est plutôt l'attaque du nucléophile qui constitue l'étape déterminante des halofonctionnalisations d'alcènes.⁶⁷ Nous étions donc assez confiants que l'attaque de l'alcool propagylique se ferait de manière *anti* sur la face la moins encombrée de la molécule et que, par conséquent, il réagirait plus rapidement sur l'iodonium **2-66** pour éviter l'encombrement généré par la chaîne alkyle portant l'éther silylé. À notre grande satisfaction, un seul diastéréoisomère a été formé, mais sa stéréochimie n'a pu être confirmée par méthodes spectroscopiques. Nous avons donc supposé, à ce moment, que c'était bel et bien le diastéréoisomère **2-68** qui avait été formé.

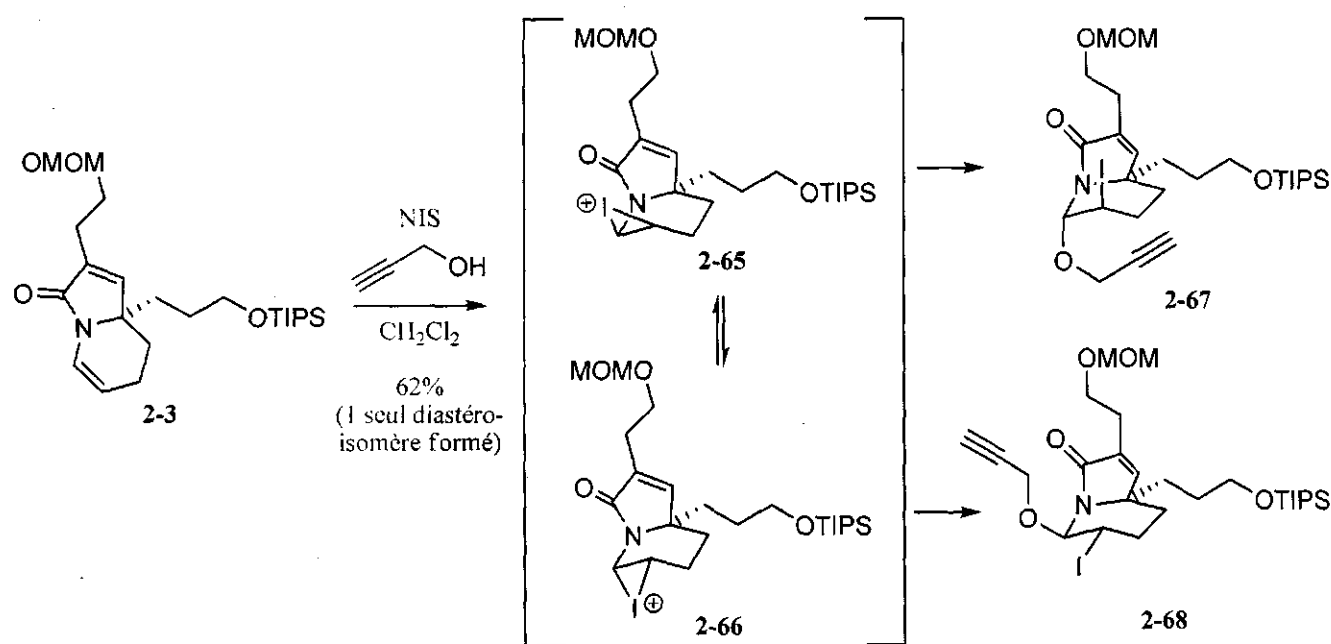
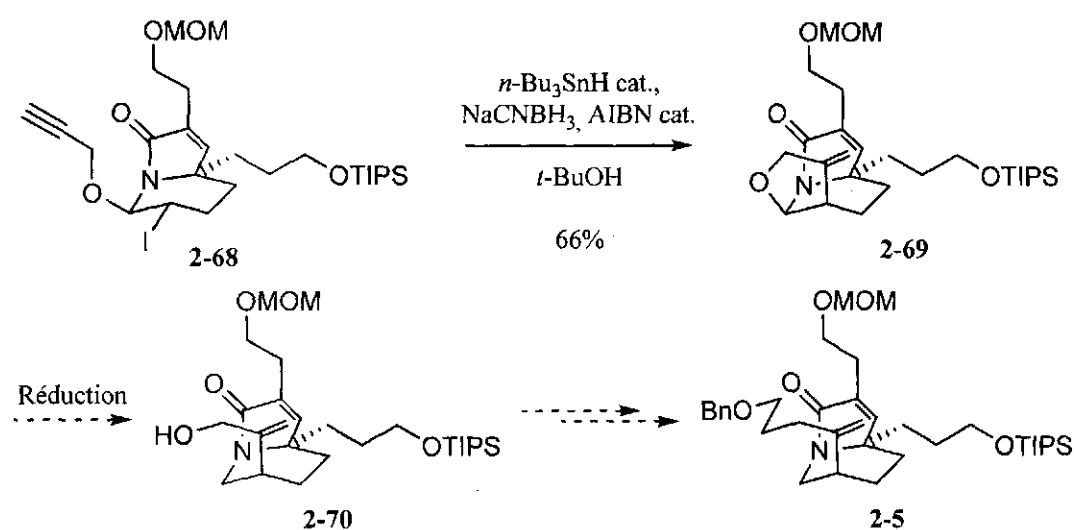


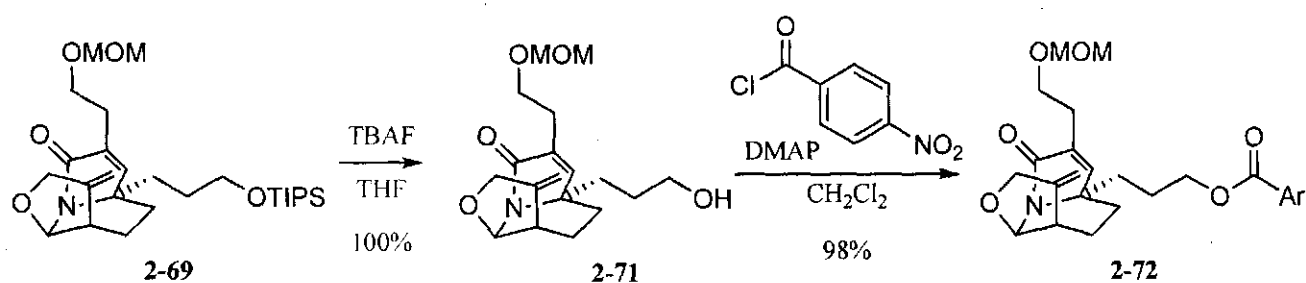
Schéma 2-26.

Nous avons ensuite soumis le composé **2-68** en conditions d'initiation radicalaire, ce qui nous a permis d'isoler l'hémiacétal **2-69** dans un rendement acceptable (schéma 2-27). Nous avons ensuite planifié de réduire l'hémiacétal de manière à obtenir l'alcool **2-70** qui pourrait, en quelques étapes, être dérivé

en composé bicyclique 2-5. Toutefois, avant de pousser plus loin nos efforts dans cette direction, nous avons jugé bon de nous assurer de la stéréochimie absolue de l'hémiaminal 2-69.



Dans le but d'obtenir un intermédiaire cristallin, l'éther silylé du composé 2-69 a été clivé avec du TBAF et l'alcool primaire 2-71 a subséquemment été dérivé en *p*-nitrobenzoate 2-72. Le composé 2-72 étant un solide, il a été possible d'en résoudre la structure par diffraction des rayons-X.



À notre grande surprise, la stéréochimie du cycle furanique était l'inverse de celle attendue et c'est plutôt le composé 2-73 qui avait été obtenu (figure 2-5)! L'étape d'iodoétherification avait donc donné le diastéréoisomère 2-67 plutôt que 2-68 (schéma 2-26). Notre hypothèse quant à la stéréochimie qui serait déterminée par l'étape déterminante, soit l'attaque du nucléophile plus rapide sur la face la moins encombrée du système était donc erronée. Peut-être que la réversibilité de la formation de l'iodonium serait en cause. Si l'iodonium formé sur la face la moins encombrée du système, soit l'intermédiaire 2-

65, est suffisamment stable, peut-être ne peut-il pas revenir en arrière pour s'isomériser en intermédiaire 2-66. Par conséquent, la formation de l'iodonium deviendrait l'étape déterminante et sa stéréochimie gouvernerait l'issue de la réaction. L'autre possibilité est que l'attaque de l'alcool pourrait être trop rapide, se faisant sur l'iodonium formé initialement.

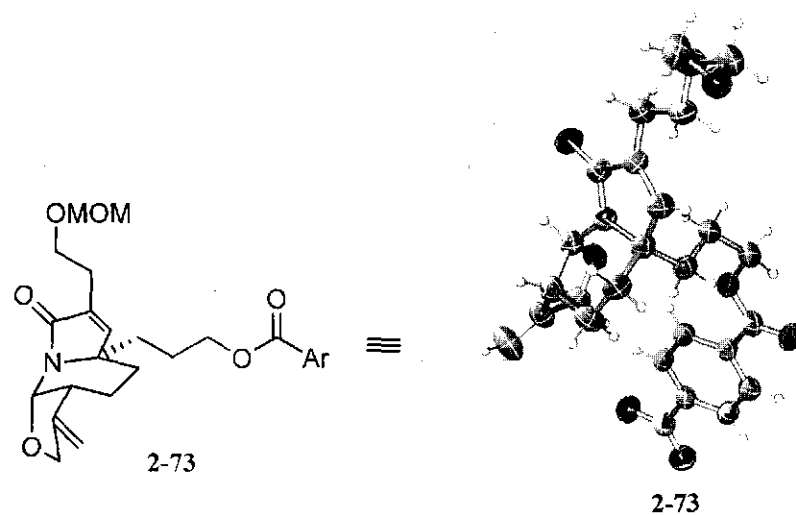


Figure 2-5. Diagramme ORTEP du composé 2-73.

Le schéma 2-29 illustre donc la séquence synthétique avec la stéréochimie corrigée des intermédiaires, séquence qui s'amorce donc avec le diastéréoisomère 2-67 plutôt que 2-68 comme mentionné plus haut.

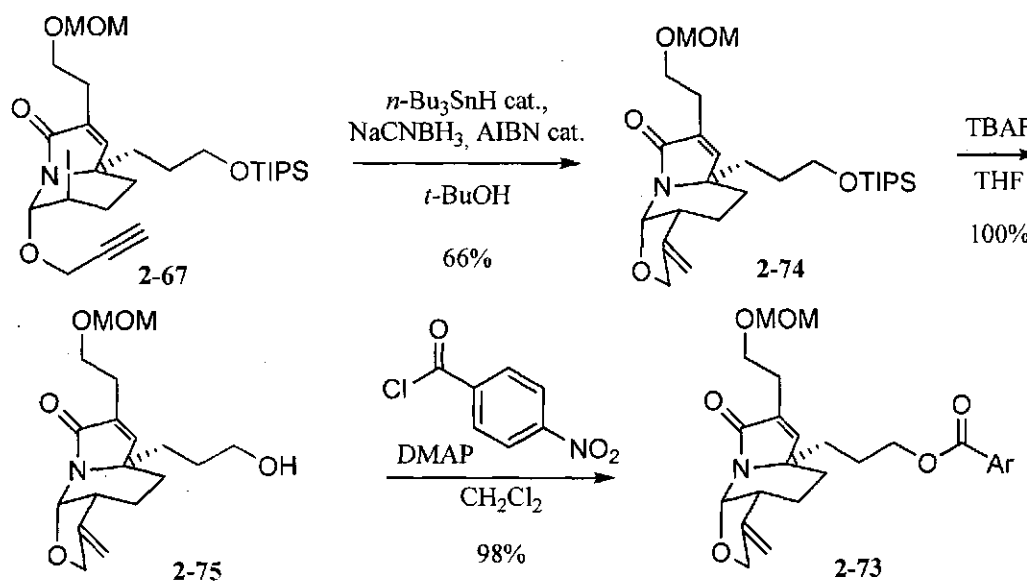


Schéma 2-29.

Ce résultat, bien qu'intéressant en lui-même, a mis fin à nos efforts dans cette voie. En effet, la stéréochimie du lien C-C qui a été formé par la cyclisation radicalaire était l'inverse de la stéréochimie requise dans le cadre de notre synthèse de la daphniphylline. Il n'était aucunement envisageable de corriger la stéréochimie de **2-74** pour dériver ce composé jusqu'à l'intermédiaire **2-5** (schéma 2-30).

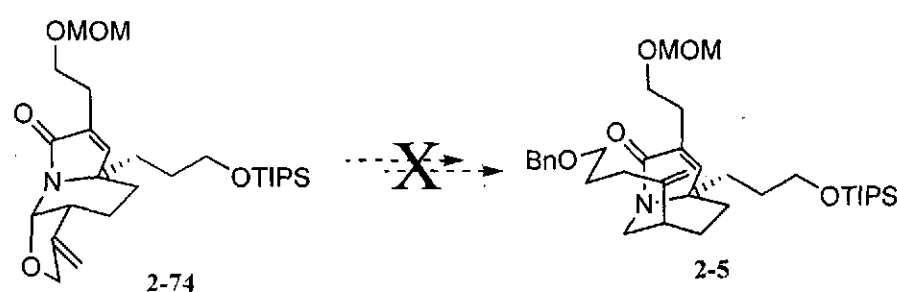


Schéma 2-30.

Par conséquent, nous avons décidé de garder le cap avec notre stratégie, présentée à la section 2.5, de cyclopropanation / fragmentation radicalaire comme voie d'accès vers l'intermédiaire **2-5**. Avec le composé bicyclique **2-5** en main, nous étions prêt à entreprendre la suite de notre synthèse de la daphniphylline. La prochaine étape-clé, une biscyclisation radicalaire se pointait à l'horizon, mais il y avait encore loin de la coupe aux lèvres!

CHAPITRE 3 : BISCYCLISATIONS RADICALAIRES

3.1. Introduction

La formation de liens C-C par l'addition intramoléculaire d'un radical carboné sur une oléfine est une méthode puissante de cyclisation. La réaction secondaire principale en compétition est la réduction prématurée du radical par l'hydrure d'étain, procédé bimoléculaire qui peut être défavorisé par l'augmentation de la dilution du mélange réactionnel. Cette dilution n'affecte pas la vitesse de cyclisation unimoléculaire. Ceci peut aussi être accompli de façon aisée par l'addition lente de l'hydrure d'étain dans le milieu réactionnel par l'utilisation d'une pompe à seringue, par exemple.

Bien que la cyclisation radicalaire soit plus facile à contrôler que l'addition intermoléculaire d'un radical à une oléfine, un certain nombre de limitations se présentent. Même à haute dilution, l'arrachement d'hydrogène sur le stannane est très rapide, ce qui en fait un obstacle limitant la grandeur des cycles pouvant être formés par cette méthode. La réduction par le stannane doit intervenir dans l'étape de propagation suivant la cyclisation et, si la concentration de celui-ci est diminuée au-delà d'un certain point, d'autres réactions secondaires peuvent se produire, telles des réarrangements ou fragmentations non-désirés, des réactions avec le solvant ou encore des terminaisons radical-radical. Les vitesses d'un certain nombre de ces procédés ont été mesurées par Beckwith (schéma 3-1).⁶⁸

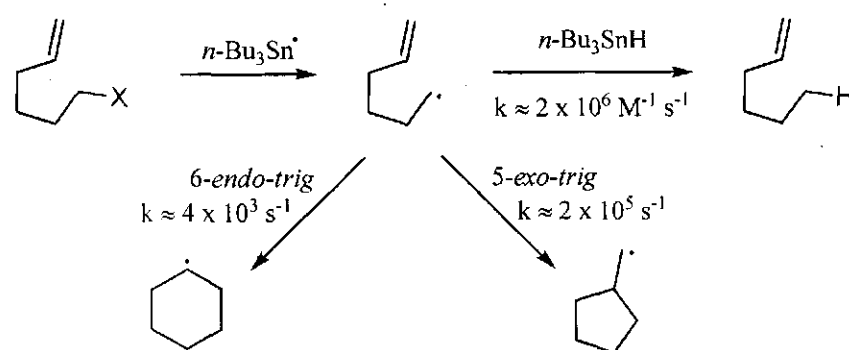


Schéma 3-1.

Les cyclisations menant aux cycles à 5 membres sont parmi les procédés les plus rapides et certainement les plus utilisés en chimie radicalaire. Tel que représenté au schéma 3-1, un radical 5-

hexényle peut réagir de manière *5-exo-trig* pour mener au radical cyclopentylméthyle ou de manière *6-endo-trig*, menant au radical cyclohexyle, qui est plus stable. Or, la formation du radical cyclopentylméthyle est observée dans un ratio de 50 : 1, démontrant que le processus est sous contrôle cinétique. En fait, cette sélectivité illustre une différence entre les barrières d'activation de 1.7 kcal/mol. Cette différence d'énergie modeste peut, en outre, être influencée dans un sens ou dans l'autre par des facteurs stériques ou électroniques.

La construction de plus d'un cycle en un seul pot réactionnel est aussi envisageable par l'application judicieuse de la stratégie de cyclisation radicalaire. En concevant un substrat dans lequel les insaturations sont positionnées de manière judicieuse relativement au radical initial, la polycyclisation devient envisageable. Une synthèse particulièrement élégante de l'hirsutene (**3-4**), mise au point par Curran et ses collaborateurs, exploite une cyclisation radicalaire en tandem (schéma 3-2).⁶⁹ Une première cyclisation de type *5-exo-trig* du radical généré à partir de l'iodure **3-1** a mené au radical intermédiaire **3-2**. Celui-ci a ensuite attaqué l'alcyne de manière *5-exo-dig* pour former le radical **3-3** qui est subséquemment réduit par de l'hydruire de tributylétain, ce qui a permis d'isoler l'hirsutene **3-4** dans un rendement de 83%. Cette synthèse demeure à ce jour la voie la plus expéditive vers ce terpène.

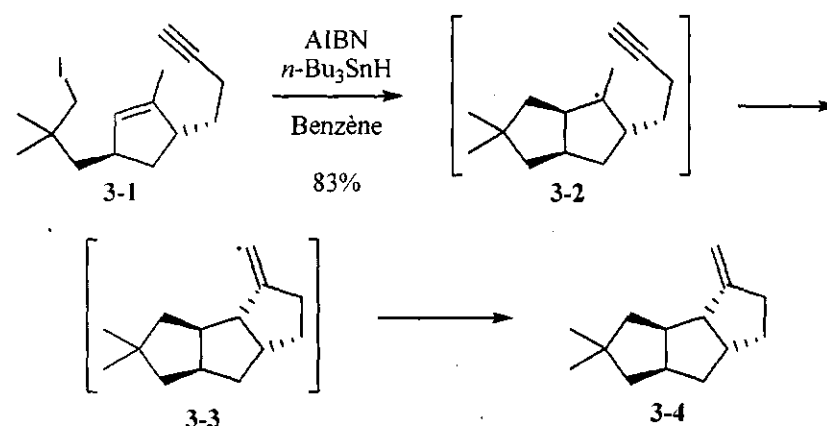


Schéma 3-2.

3.2. Études de biscyclisation radicalaire

Notre prochain objectif était donc de dériver le composé bicyclique **2-5** en un précurseur de radical tel **3-5**. Nous avons imaginé que lorsque celui-ci serait traité en conditions d'initiation radicalaire, la formation du radical primaire **3-6** devrait se produire et ce radical devrait cycliser de manière *5-exo-trig*

pour mener à l'intermédiaire 3-7. Suite à une attaque 6-*exo-trig* du radical 3-7, le radical primaire 3-8 pourrait être formé et, après réduction de celui-ci par l'hydruire de tributylétain, le composé tétracyclique 3-9 pourrait être obtenu.

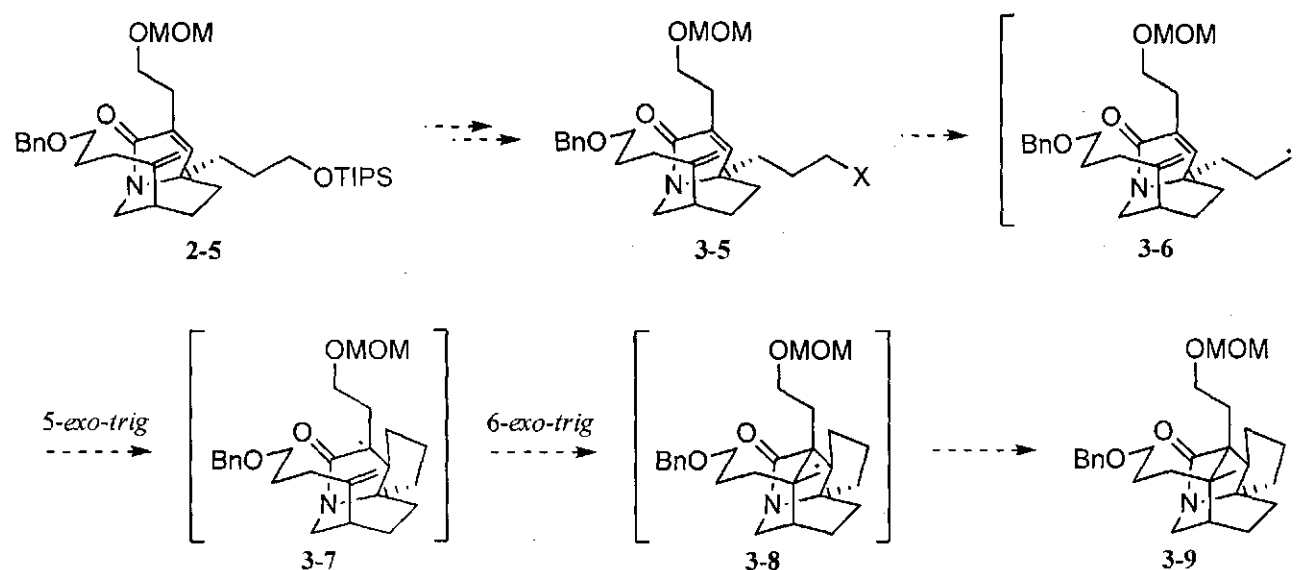


Schéma 3-3.

Une recherche exhaustive dans la littérature a révélé qu'il n'existait aucun exemple de bicyclisation radicalaire du type présenté dans le schéma 3-3. Toutefois, chacune des deux cyclisations indépendantes était documentée. Il était donc envisageable de concevoir une cascade réactionnelle les impliquant.

3.2.1. Précédents de cyclisations 5-*exo-trig* d'un radical primaire sur un amide α,β -insaturé

Dans leurs études vers la synthèse totale de l'halichlorine, le groupe de Clive a rapporté une cyclisation radicalaire 5-*exo-trig* très semblable à la première cyclisation représentée au schéma 3-3 (schéma 3-4).⁷⁰ Lorsque le bromure 3-10 a été traité en conditions d'initiation radicalaire en présence de *n*-Bu₃SnH, un mélange 4:1 d'épimères 3-11 et 3-12 a été formé dans un bon rendement. Ce résultat nous mettait en confiance quant à la première étape de la cascade radicalaire envisagée dans le cadre de nos efforts vers la daphniphylline.

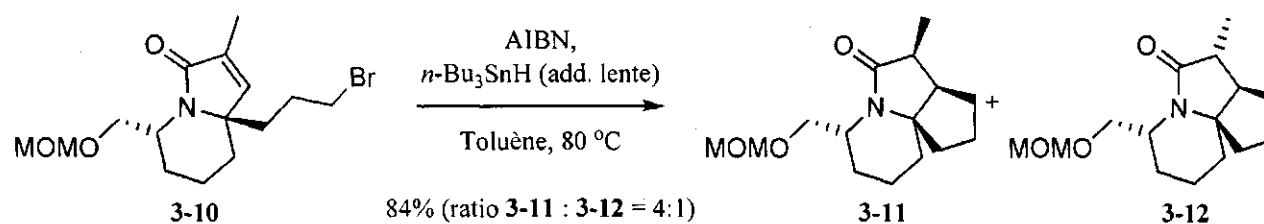


Schéma 3-4.

3.2.2. Précédents de cyclisations 6-*exo-trig* d'un radical α -carbamoylé

Il n'existe que peu d'exemples dans la littérature où un radical α -carbamoylé cyclise de manière 6-*exo-trig*. La première transformation de ce type a été rapportée par Yamazaki et ses collaborateurs en 1987 dans le cadre de leurs efforts synthétiques vers l'émétine (schéma 3-5).⁷¹ Lorsque le bromure **3-13** a été traité avec du AIBN et de l'hydruure d'étain, l'issue majoritaire de la réaction a été le produit de réduction **3-15** et un faible rendement de produit cyclisé **3-16** a été observé, et ce, malgré la nature très activée de l'alcène accepteur. Le composé trichloré **3-14** a donné un rendement supérieur de cyclisation, mais le produit de réduction fut tout de même observé dans un rendement assez élevé.

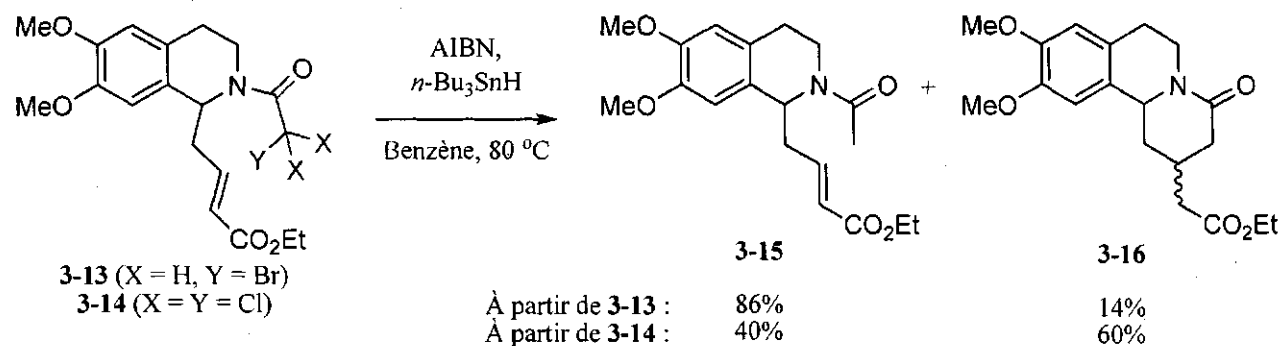


Schéma 3-5.

Le groupe de Gilbert Stork s'est également penché sur ce type de système deux ans plus tard.⁷² Le bromoacétamide **3-17** a été traité avec de l'AIBN en présence soit d'hydruure d'étain ou d'hydruure de germanium. Dans le cas de l'hydruure d'étain, le produit majoritaire observé fut le bicyclic **3-19**, le produit de réduction correspondant **3-18** n'étant formé qu'en faible proportion. L'utilisation de l'hydruure de germanium a permis de supprimer complètement la voie réactionnelle de réduction prématurée, ne menant qu'au produit cyclisé dans un bon rendement.

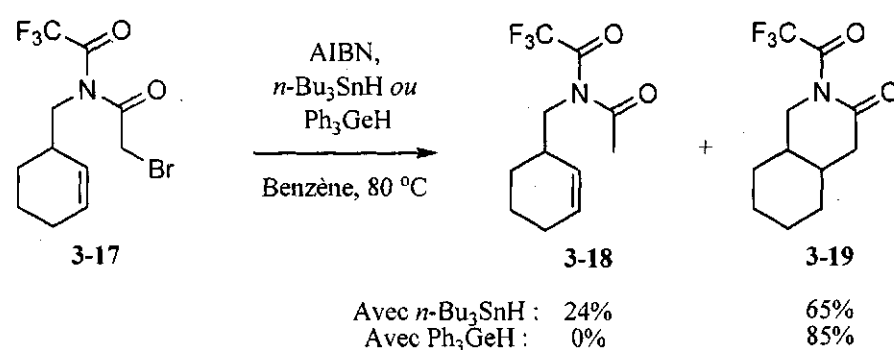


Schéma 3-6.

Finalement, Bonjoch et ses collaborateurs ont étudié de façon assez exhaustive les cyclisations de radicaux de types α -carbamoylé dans des systèmes pontés lors d'études modèles s'appliquant aux synthèses totales de la (\pm)-mélionine-E et de la (\pm)-strychnoxanthine.⁷³ Ils ont démontré que l'utilisation d'un précurseur monohalogéné comme **3-20** ou **3-21** n'était pas une voie efficace pour la formation de squelettes de type 2-azabicyclo[3.3.1]nonane tels **3-24** et **3-25**. En effet, le produit de cyclisation **3-24** n'a été observé que dans un rendement de 5% lorsque le substrat **3-20** a été traité en conditions d'initiation radicalaire, le produit majoritaire étant le composé issu de la réduction prématurée du radical. L'utilisation d'un groupement cyano (substrat **3-21**) plutôt qu'un ester comme groupement activant de l'alcène accepteur n'a pas aidé la cyclisation puisque seul le produit de réduction a été formé. Les auteurs suggèrent que le produit de réduction pourrait être issu soit d'une réduction directe du radical primaire par le tris(triméthylsilyl)silane ou par l'arrachement 1,5 d'un hydrogène par le radical primaire suivi de la réduction du radical allylique qui serait formé ainsi.

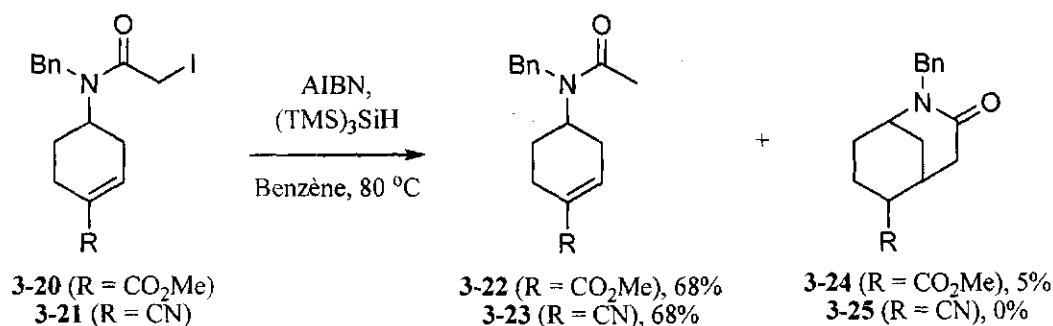


Schéma 3-7.

Afin de résoudre ce problème, ils ont employé la stratégie mise au point par Yamazaki, soit d'utiliser un précurseur de type trichloroacétamide. Ainsi, le substrat **3-26** a été traité en conditions d'initiation radicalaire, ce qui a mené à la formation exclusive du produit de cyclisation **3-27**, sans trace du produit

de réduction **3-22**. Ce résultat, ainsi que celui de Yamazaki, mettent en évidence que les radicaux dichlorométhylcarbamoyle, qui sont considérés comme étant des radicaux à caractère électrophile, cyclisent de manière efficace sur des liaisons doubles pauvres en électrons, alors que les radicaux α -carbamoyle, dont le caractère est moins électrophile, ne cyclisent pas efficacement. De plus, l'encombrement stérique accru du radical dichlorométhylcarbamoyle par rapport au radical α -carbamoyle peut également jouer un rôle en ralentissant sa réduction par le $(\text{TMS})_3\text{SiH}$.

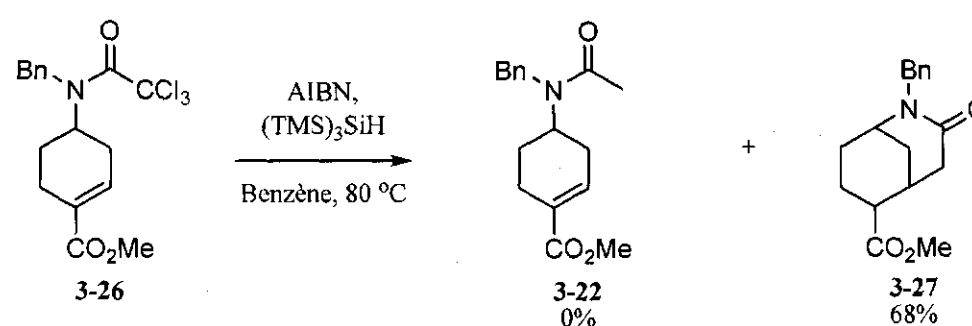


Schéma 3-8.

3.2.3. Essais de cascades de cyclisations radicalaires

La rareté d'exemples de cyclisations radicalaires 6-*exo-trig* de radicaux α -carbamoyles laissait présager que cette étape de la cascade envisagée ne serait pas aisée. Nous misions toutefois sur la rigidité de notre système qui devrait aider la réaction à se produire vu le nombre restreint de conformations que pourrait prendre notre substrat.

L'éther silylé **2-5** a donc été clivé par du TBAF, libérant ainsi l'alcool primaire **3-29** (schéma 3-9). Celui-ci a été transformé en bromure **3-30**, précurseur de la cascade radicalaire. Lorsque celui-ci a été traité en conditions d'initiation radicalaire, le produit de biscyclisation espéré **3-9** n'a malheureusement pas été observé. Le seul produit isolable du mélange réactionnel a été le produit monocyclisé **3-31** sous forme d'un mélange d'épimères, et ce, dans un rendement d'à peine 23%, la balance de masse étant de la décomposition. La faible quantité de matériel à notre disposition à ce stade ne nous a pas permis de tenter d'optimiser cette réaction. Cependant, nous étions convaincus qu'il nous faudrait trouver un moyen d'activer la seconde cyclisation, puisqu'il était clair, à la lumière de ce résultat et des précédents de la littérature, que celle-ci ne serait pas aisée. En effet, la seconde cyclisation implique de passer d'un

radical tertiaire relativement bien stabilisé à un radical primaire hautement énergétique, ce qui est, de toute évidence, défavorisé.

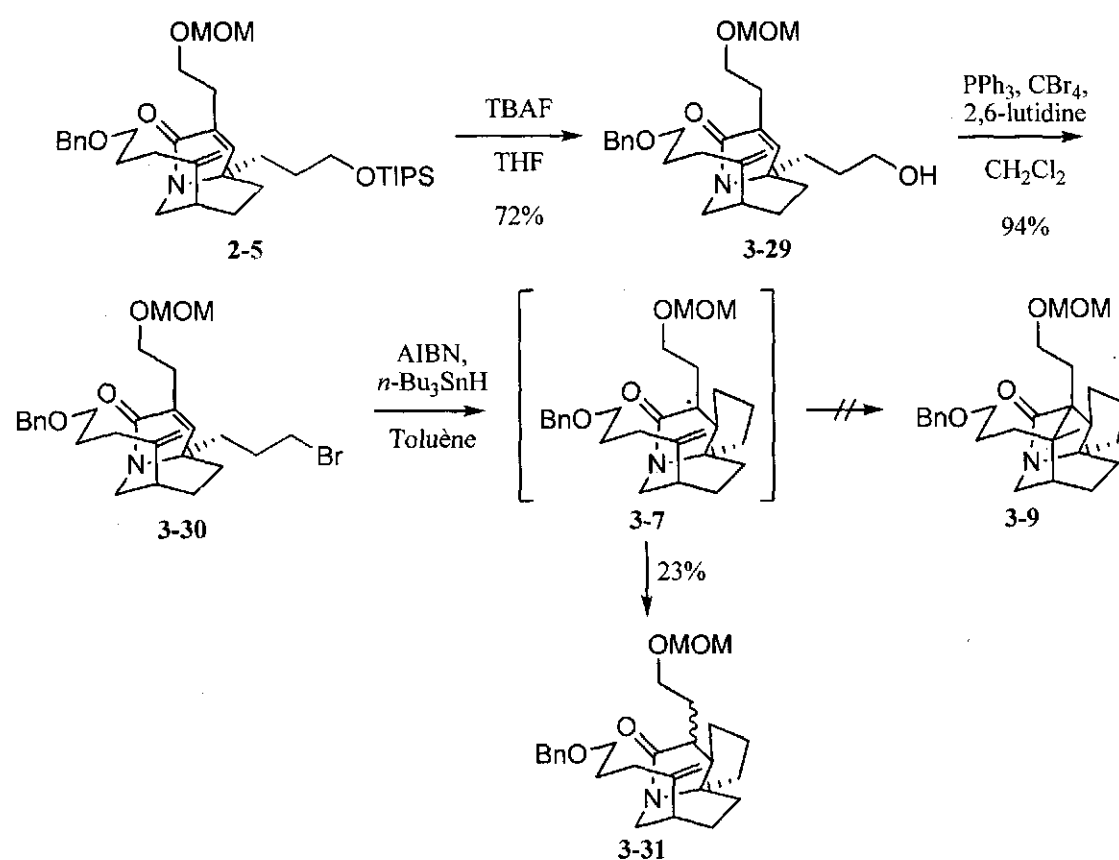


Schéma 3-9.

3.3. Biscyclisation radicalaire sur un système plus rigide

L'une des difficultés implicite à la cyclisation 6-*exo* que nous avons tenté est que le cycle à 6 membres de l'intermédiaire 3-7 (schéma 3-9) doit adopter une conformation bateau pour permettre l'attaque du radical sur la liaison double. Nous avons donc pensé que si on pouvait rigidifier le système de manière à ce que la conformation de ce cycle soit fixée, la seconde cyclisation radicalaire pourrait procéder plus facilement. Concrètement, nous avons donc planifié transformer le composé 2-5 en allylsilane 3-32 afin d'effectuer une réaction de Vilsmeier-Haack pour en arriver à un intermédiaire comme 3-33 (schéma 3-10). Nous pourrions ensuite traiter celui-ci en conditions d'initiation radicalaire et ainsi obtenir le composé 3-35, qui constitue le cœur de la daphniphylline.

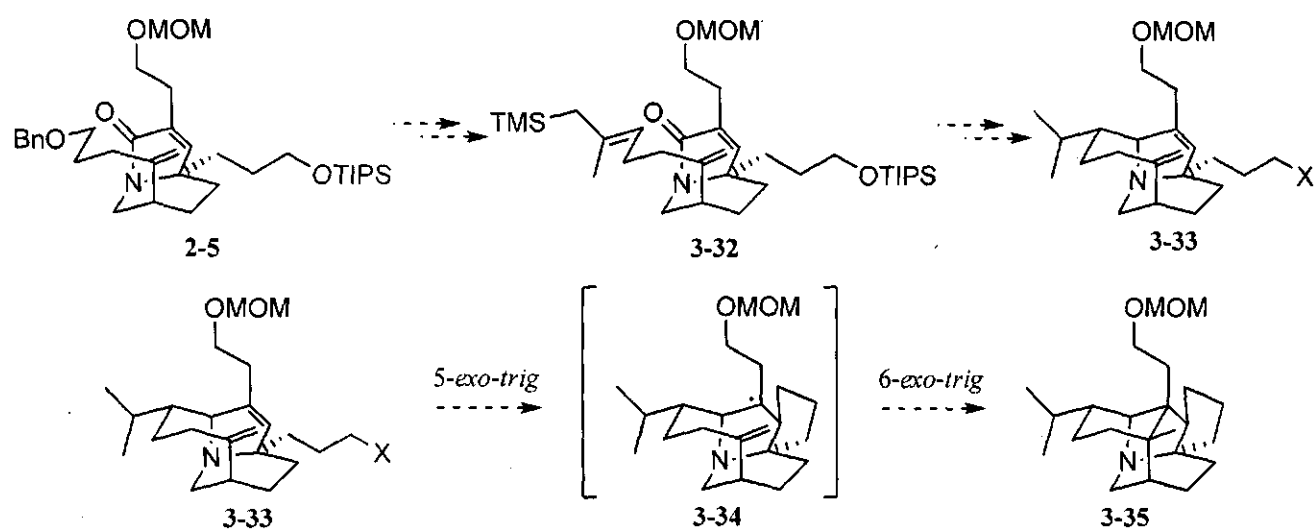


Schéma 3-10.

3.3.1. Précédents de cyclisations de Vilsmeier-Haack d'allylsilanes sur des amides activés

Le groupe du Pr Bélanger a mis au point une méthodologie exploitant la réaction de Vilsmeier-Haack utilisant des iminiums générés à partir d'amides piégés par des nucléophiles internes.⁷⁴ Des conditions d'activation douces et chimiosélectives ont été mises au point, permettant de générer un iminium à partir d'un amide, et ce, sans détruire le nucléophile interne. En guise d'exemple, l'amide **3-36** a été activé à basse température par de l'anhydride triflique, générant le triflate iminium **3-37** (schéma 3-11). Lorsque celui-ci a été réchauffé jusqu'à température ambiante, la cyclisation 5-*exo* menant à l'intermédiaire *rac*-**3-38** a pu se produire. Un second iminium, *rac*-**3-39**, est ensuite généré par l'expulsion du triflate et celui-ci peut être réduit par un hydrure de bore, ce qui leur a permis d'isoler le composé *rac*-**3-40** dans un bon rendement.

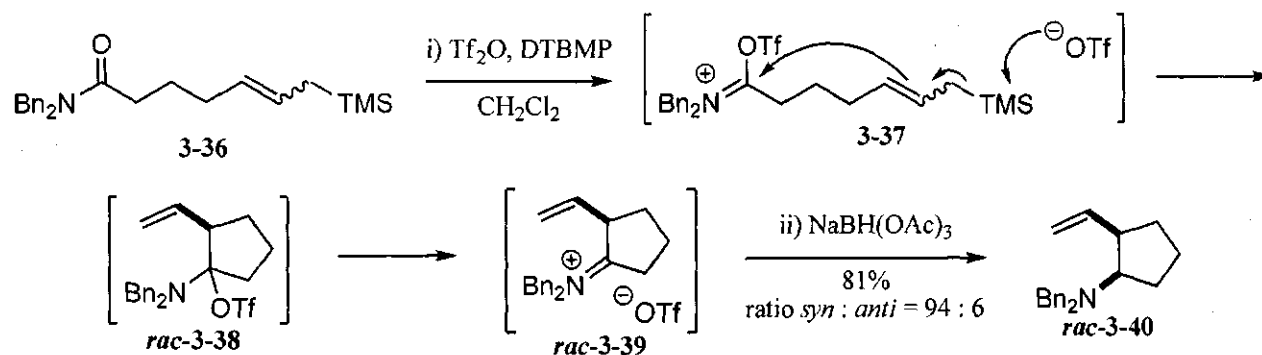


Schéma 3-11.

Outre le mode de cyclisation 5-*exo*, il a été démontré que les modes de cyclisation 6-*endo* et 6-*exo* sont également accessibles. Par exemple, l'amide **3-41**, après traitement avec l'anhydride triflique, a été transformé en iminium **3-42** par une cyclisation de type 6-*endo*. L'iminium **3-42** a été isolé tel quel et était suffisamment stable pour être purifié sur colonne de gel de silice. Il est à noter que dans ce cas, la liaison double a migré de manière à être conjuguée avec l'iminium.

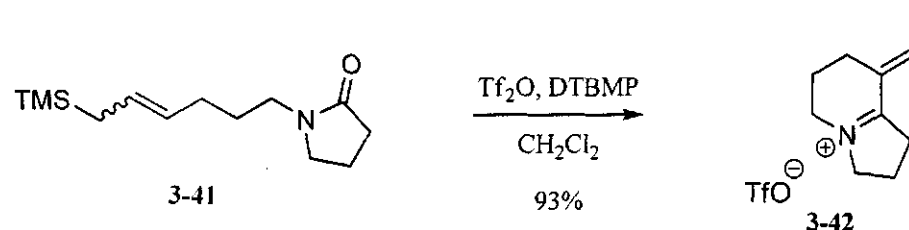


Schéma 3-12.

3.3.2 Étude modèle de cyclisation de Vilsmeier-Haack de type 8-*endo*

La stratégie présentée au schéma 3-10 implique une cyclisation 8-*endo* de type Vilsmeier-Haack d'allylsilane sur un amide activé. Ce mode de cyclisation n'avait jamais été tenté par Bélanger et ses collaborateurs. Afin de s'assurer de la viabilité de ce mode de cyclisation, nous avons décidé d'entreprendre une brève étude modèle avant de nous lancer sur un système plus complexe.

Dans un premier temps, l'iodure d'alkyle **3-44** a été préparé en deux étapes selon une procédure connue à partir du 1,6-hexanediol **3-43** (schéma 3-13).⁷⁵ La pyrrolidinone **3-45** a ensuite été alkylée par l'iodure **3-44** après avoir été déprotonée permettant d'isoler l'intermédiaire **3-46** (schéma 3-14). L'éther benzylique de **3-46** a été clivé par hydrogénolyse, libérant ainsi l'alcool primaire **3-47**. Celui-ci a été oxydé selon le protocole de Swern jusqu'à l'aldéhyde correspondant **3-48**. Cet aldéhyde a, par la suite, été traité en condition d'oléfinatation de Wittig, complétant la synthèse du composé modèle **3-49**.

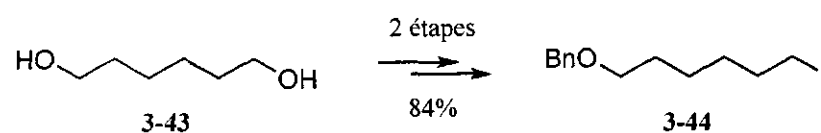


Schéma 3-13.

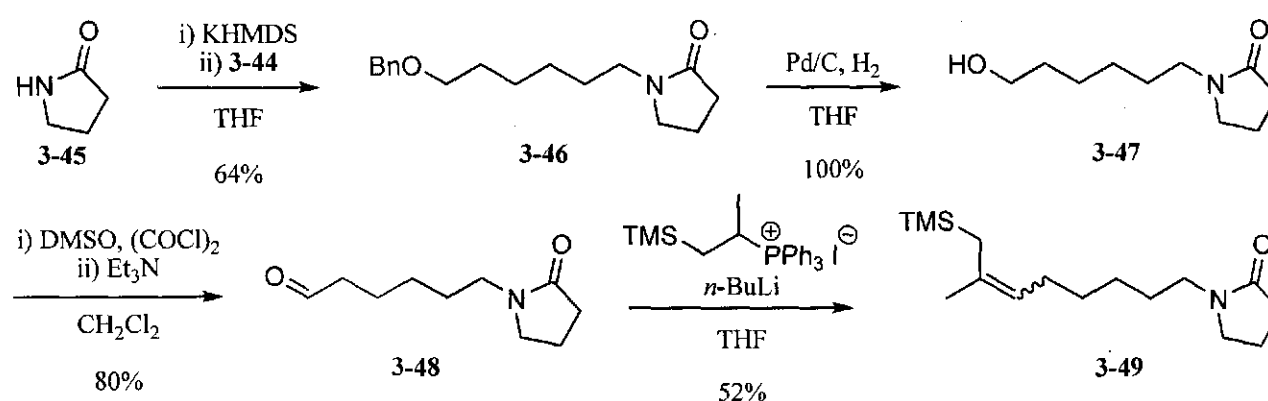


Schéma 3-14.

En nous inspirant des conditions optimisées par le groupe du Pr Bélanger, un criblage de conditions a été entrepris afin de tenter d'effectuer la cyclisation 8-*endo* (tableau 3-1). L'amide modèle **3-49** a été traité dans les conditions d'activation rapportées par le groupe de Bélanger (1.1 éq. de $\text{ Tf}_2\text{O}$, 20 minutes à 0 °C). Par RMN ^1H , il a été possible d'observer la formation quantitative de l'iminium **3-50** (schéma 3-15). Toutefois, à 0 °C, l'iminium était non-réactif et il était possible de récupérer le produit de départ malgré un traitement réducteur suivi d'un traitement aqueux (entrée 1). Nous avons donc tenté d'augmenter la température pour effectuer la cyclisation jusqu'à 23 °C, sans succès (entrée 2). Une température encore plus élevée, 40 °C, et un réducteur plus puissant, le NaBH_4 , n'ont eu aucun effet non plus (entrée 3). L'utilisation d'un réducteur encore plus fort, le LiAlH_4 , a résulté en une bonne proportion de décomposition (entrée 4). Finalement, afin de pouvoir chauffer encore davantage, le solvant a été changé pour du DCE et le mélange a été porté à reflux après activation, sans succès (entrée 5). Des signaux correspondants à des produits de protodésilylation tels que **3-53** et **3-54** ont été observés dans le spectre RMN ^1H du mélange brut, mais aucun produit n'a pu être isolé (schéma 3-16).

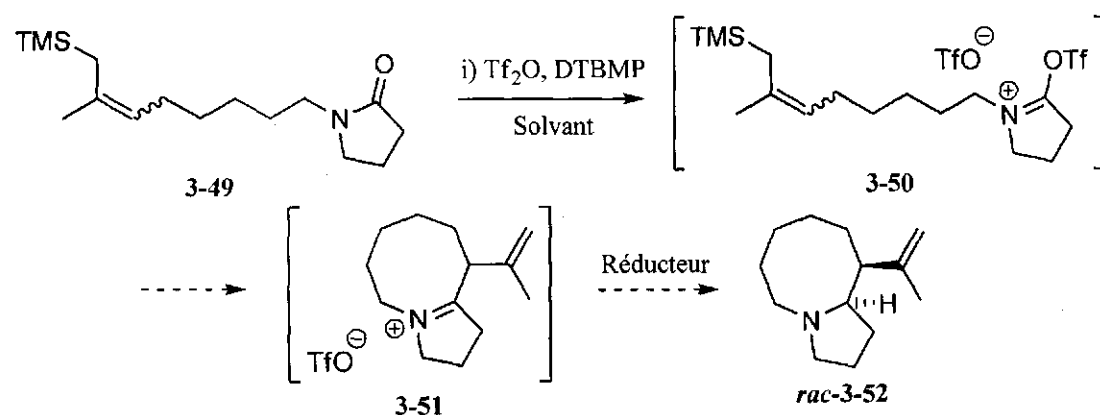


Schéma 3-15.

Tableau 3-1. Essais de cyclisation 8-*endo* de l'amide modèle 3-49.

Entrée	Solvant	T° d'activation ^a	T° de cyclisation	Réducteur	Résultats ^b
1	CH ₂ Cl ₂	0 °C	0 °C	NaBH(OAc) ₃	3-49 récupéré
2	CH ₂ Cl ₂	0 °C	23 °C	NaBH(OAc) ₃	3-49 récupéré
3	CH ₂ Cl ₂	0 °C	40 °C	NaBH ₄	3-49 récupéré
4	CH ₂ Cl ₂	0 °C	40 °C	LiAlH ₄	3-49 récupéré + décomposition
5	DCE	0 °C	83 °C	-	Produits de protodésilylation

a) Toutes les activations ont été déterminées comme étant complètes par RMN ¹H après 20 min. b) Après traitement aqueux du mélange réactionnel.

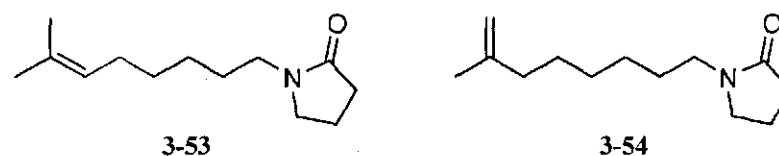


Figure 3-1. Structures proposées des produits de protodésilylation.

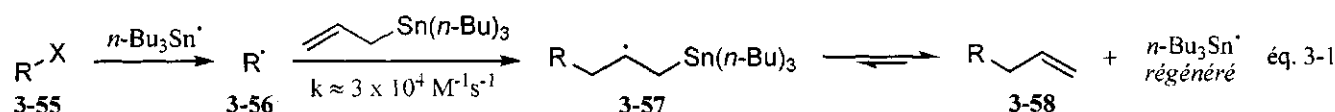
Cette brève étude modèle a démontré que la stratégie présentée au schéma 3-10 ne serait pas viable, les cyclisations de type 8-*endo* n'étant de toute évidence pas accessibles par cette méthode, du moins, pas sans un travail d'optimisation qui aurait dépassé largement le cadre de nos efforts vers la daphniphylline. Il nous fallait donc trouver une alternative afin d'activer la seconde cyclisation de la cascade radicalaire.

3.4. La fragmentation β d'un lien C-Sn comme force motrice

La réduction prématurée du radical issu de notre première cyclisation étant problématique, nous avons conçu un système où la cascade radicalaire pourrait se produire en absence d'hydrure d'étain. De cette manière, le radical intermédiaire aurait tout le temps nécessaire pour cycliser et sa réduction prématurée ne serait pas possible. Nous nous sommes donc intéressés aux radicaux stannyles générés non pas à partir d'hydrure d'étain, mais bien par fragmentation β d'un lien C-Sn.

La fragmentation d'un lien faible par un radical situé dans une orbitale possédant un bon enlignement est un processus commun en chimie radicalaire. Si le lien fragmenté est une liaison C-Sn, il est possible

d'envisager un procédé en chaîne dans lequel un radical stannyle est généré en absence d'hydruure d'étain. L'addition d'un radical carboné à un allylstannane est l'une des façons les plus communes permettant d'exploiter ce phénomène, tout en créant un nouveau lien C-C, les allylstannanes étant d'excellents agents d'allylation radicalaire (équation 3-1). La vitesse de réaction estimée entre un radical alkyle et l'allyltributylétain est plus rapide que l'addition d'un radical alkyle sur une oléfine terminale mais plus lente que l'addition d'un radical alkyle sur un alcène électrophile, permettant une certaine sélectivité.⁷⁶ De plus, la fragmentation très rapide de l'adduit intermédiaire **3-57** fait en sorte que cette espèce a un temps de vie trop court pour participer à des réactions secondaires. Une autre caractéristique avantageuse de ce processus est l'absence d'une étape rapide d'arrachement d'hydrogène comme dans un système utilisant l'hydruure d'étain. Cette spécificité rend inutile d'ajouter lentement le réactif d'étain. Bien au contraire, des concentrations élevées peuvent être avantageuses puisque l'étape lente est l'addition bimoléculaire du radical alkyle sur l'allylstannane.



Afin d'exploiter cette stratégie dans notre système, il était nécessaire de synthétiser un précurseur comme **3-59** (schéma 3-16). Lorsque celui-ci serait traité en conditions d'initiation radicalaire, nous croyions que la première cyclisation se produirait sans encombre, menant à l'intermédiaire **3-60**. Celui-ci ne pourrait être réduit puisqu'il n'y aurait pas d'hydruure d'étain dans le milieu. Par conséquent, le radical tertiaire de **3-60** devrait être en mesure d'attaquer de manière intramoléculaire l'alcène du fragment allylétain, résultant en l'expulsion du radical stannyle, ce qui mènerait au composé tétracyclique **3-61**. Celui-ci pourrait ensuite être dérivé jusqu'à la daphniphylline.

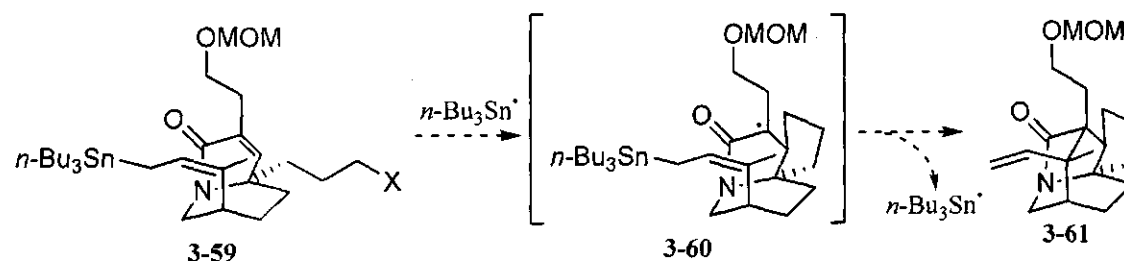


Schéma 3-16.

3.4.1. Précédents d'allylations radicalaires

Les allylations radicalaires avec les allylstannanes ont été découverts simultanément par Grignon et Kosugi en 1973.⁷⁷ Depuis ces publications initiales, le champ d'application de cette transformation a été largement élargi, principalement par les travaux de Keck et ses collaborateurs.⁷⁸ L'un des exemples publiés est l'allylation du dérivé de sucre **3-62** pour mener au composé **3-63** (schéma 3-17). La réaction est simplement effectuée en chauffant les réactifs dans du toluène dégazé à une concentration relativement élevée. Ces conditions permettent la formation du lien C-C dans des conditions neutres et douces, laissant intacts des groupements fonctionnels fragiles tels qu'un acétal ou un époxyde.

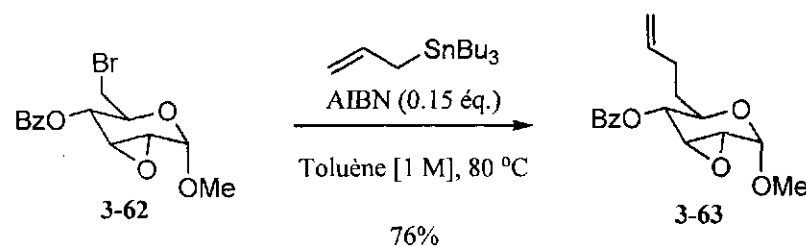


Schéma 3-17.

La littérature sur les allylations radicalaires intermoléculaires est abondante et diversifiée. On ne peut toutefois pas en dire autant sur la réaction équivalente intramoléculaire. Il n'existe que peu d'exemples et ceux-ci impliquent non pas une fragmentation d'un lien C-Sn mais plutôt le lien C-S d'une alkyl- ou phénylsulfone. Cette stratégie, développée par Zard et ses collaborateurs dans sa version intermoléculaire⁷⁹, a été exploitée par le groupe de Nougier dans le cadre de leur synthèse de la (±)-botryodiplodine.⁸⁰ Une solution de l'iodure **3-64** et d'hexabutyldiétain a été irradiée avec une lampe à spectre solaire, ce qui a permis d'isoler le produit de cyclisation *rac*-**3-65** dans un bon rendement, mais avec une mauvaise diastéréosélectivité d'addition (schéma 3-18).

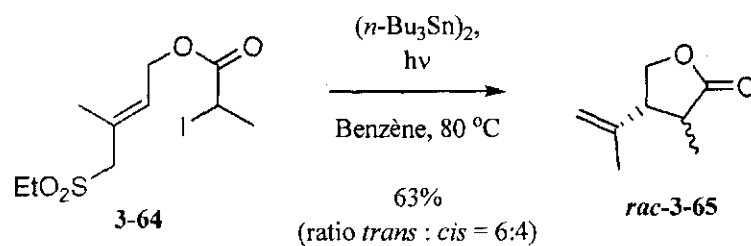


Schéma 3-18.

Il n'y a aucun exemple rapporté de cyclisation radicalaire impliquant un allylstannane plutôt qu'une allylsulfone. Il n'y a pas non plus d'exemple publié de cyclisations radicalaires en tandem se terminant par une fragmentation β d'un lien C-Sn ou C-SO₂R, laissant présager que la stratégie présentée au schéma 3-17 représentait un défi de taille.

3.4.2. Synthèse du précurseur de biscyclisation radicalaire

Dans le but de préparer un précurseur de biscyclisation radicalaire incorporant un fragment allylstannane tel **3-59** (schéma 3-16), nous nous sommes intéressés à une stratégie rapportée par Ratier et Pereyre (schéma 3-19).⁸¹ L'addition d'un radical stannyle sur une liaison double est un processus rapide et réversible. Ce processus peut être rendu irréversible si le radical intermédiaire résultant de l'addition peut réagir d'une manière quelconque. Dans le cas de l'addition du radical stannyle sur le vinylcyclopropane **3-66**, l'intermédiaire **3-67** a subi une ouverture du cyclopropane pour mener à l'adduit **3-68**. Ce type d'ouverture a déjà été décrit à la section 2.4.3. Le radical primaire **3-68** a ensuite été réduit par de l'hydure de tributylétain, permettant d'isoler un bon rendement en allylstannane **3-69**. Les auteurs rapportent que cette méthodologie est relativement sensible aux effets stériques et que les vinylcyclopropanes plus encombrés nécessitent des temps de réaction plus longs et un chauffage plus intense.

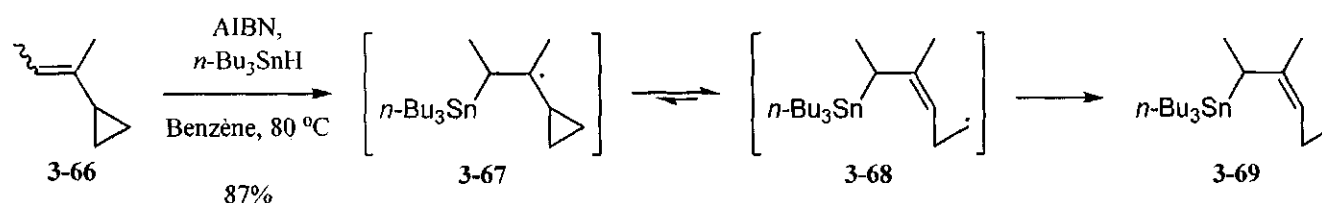


Schéma 3-19.

Dans le but d'appliquer cette stratégie à notre système, le substrat **2-52** a été traité dans des conditions inspirées par celles rapportées par Ratier (schéma 3-20). Toutefois, celui-ci s'est avéré tout à fait inerte et le produit de départ pouvait être récupéré de manière quantitative même après des temps de réactions prolongés (24 h) et des températures élevées (reflux du toluène). La réaction a également été tentée sans solvant, dans un tube scellé, pendant 16 h à 160 °C mais encore une fois, le produit de départ a été récupéré intact. Nous avons conclu que l'encombrement stérique de notre système inhérent au substrat

2-52 était la cause de cet échec, l'éther benzylique allylique empêchant l'attaque du radical tributylstannyle sur le vinylcyclopropane. L'utilisation d'hydruure de triméthylétain n'a pas, non plus, donné de résultat satisfaisant.

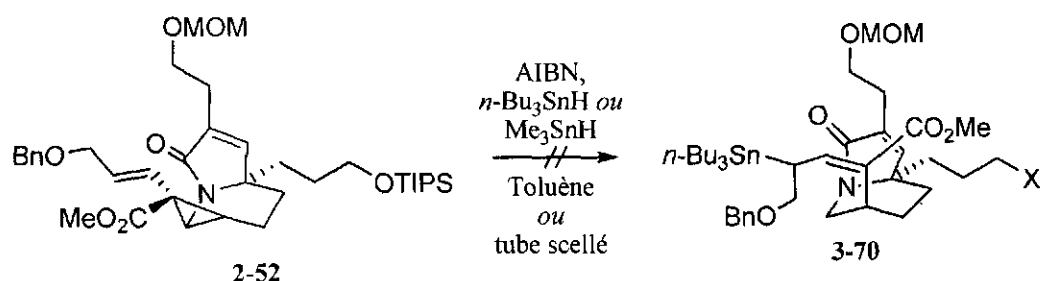


Schéma 3-20.

Afin de réduire l'encombrement stérique au niveau du vinylcyclopropane, nous nous sommes tournés vers la vinyldiazolactone **3-72** (schéma 3-21). Celle-ci a été préparée à partir de la lactone **3-71** selon une procédure publiée par Doyle.⁸² Le cyclopropane **3-73** a été obtenu dans un rendement moyen à partir de l'énamide **2-3** dans nos conditions de cyclopropanation optimisées. Nous pensons que plutôt que d'avoir protégé l'alcool avec un groupement benzyile comme dans **2-52**, le fait d'avoir ce même alcool masqué sous forme d'une lactone diminuerait le nombre de degrés de liberté de la molécule, rendant ainsi l'attaque de l'alcène par le radical stannyle plus facile. Malheureusement, lorsque le substrat **3-73** a été traité dans les conditions de Ratier, aucune conversion n'a été observée. Encore une fois, le produit initial pouvait être récupéré de manière quantitative, en dépit d'un chauffage élevé et d'un temps de réaction prolongé.

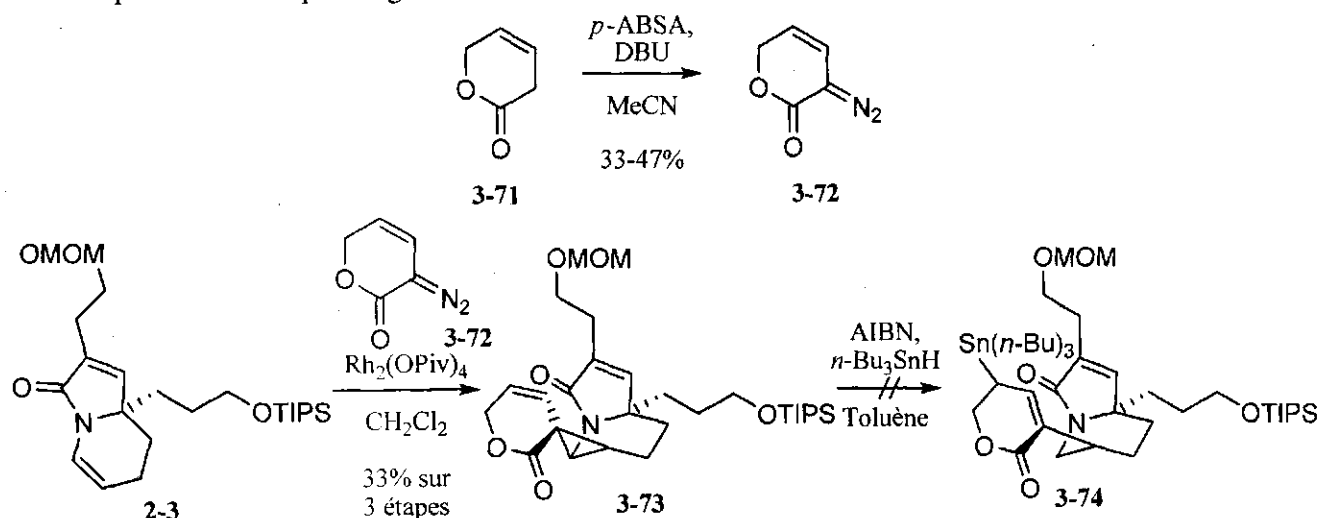


Schéma 3-21.

Nous avons donc entrepris de réduire l'encombrement stérique au niveau du site réactionnel au minimum. Le vinyl diazoacétate **3-76** a été préparé selon une procédure rapportée par Davies à partir de l'acétoacétate de méthyle **3-75** (schéma 3-22).⁸³ Le vinyl diazoacétate **3-76** est très réactif et doit être utilisé dans les 15 minutes qui suivent sa préparation puisqu'il se décompose spontanément dès qu'il est isolé. Lorsque l'énamide **2-3** a été traité avec le vinyl diazoacétate **3-76** dans les conditions optimisées décrites à la section 2.5.2, outre de nombreux produits de décomposition, deux produits ont pu être isolés. Le cyclopropane désiré **3-77** a été obtenu dans un rendement faible et un produit secondaire inattendu **3-78** a aussi été isolé dans un faible rendement. Ces faibles rendements peuvent se justifier par l'instabilité du vinyl diazoacétate **3-76** qui se décompose rapidement.

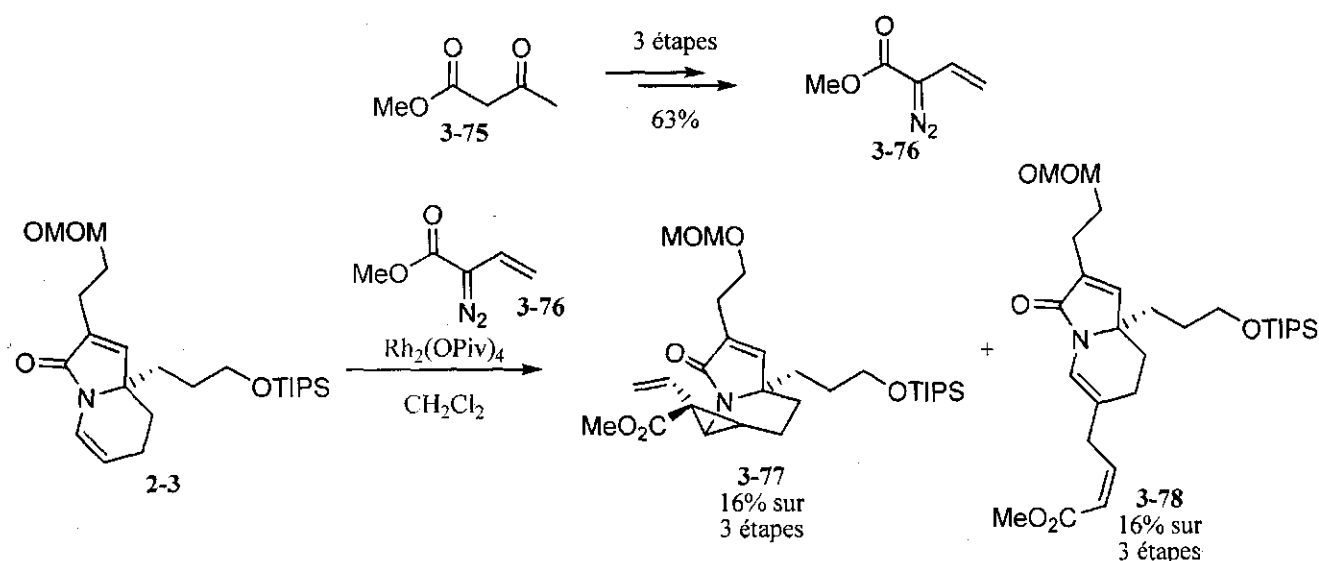


Schéma 3-22.

Ce produit pourrait provenir d'une addition 1,4 de l'énamide **2-3** sur le carbénoïde **3-79**, menant à un intermédiaire zwitterionique (schéma 3-23). Un simple transfert de proton permettrait de neutraliser les charges et mènerait ainsi au produit **3-78**. La configuration de la liaison double a été établie par la constante de couplage des protons oléfinique (11.3 Hz). Ce type de réactivité dite vinylogue plutôt que carbénoïde n'est pas inconnue et Davies a rapporté dans quelques publications des produits issus de ce type de mécanisme.⁸⁴ En effet, Davies a déterminé que la réaction en position vinylogue électrophile plutôt qu'au site carbénoïde entre en compétition de manière importante dans le cas de vinyl diazoacétates non-substitués en position terminale. Davies a aussi démontré que cette réactivité n'était que faiblement influencée par le choix de solvant ou de catalyseur.^{84c}

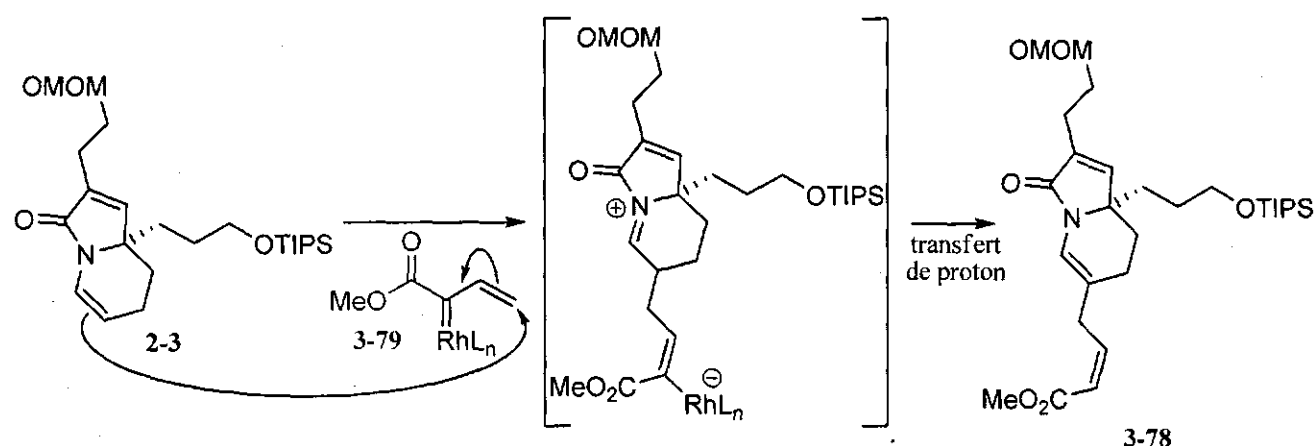


Schéma 3-23.

Afin de supprimer ce problème de réactivité vinylogue indésirable, nous avons pensé protéger de façon temporaire la position terminale du vinyl diazoacétate par un groupement silyle. En s'inspirant d'une procédure rapportée par BouzBouz, nous avons préparé le composé **3-82** par une réaction de métathèse d'alcène croisée entre l'acrylate d'éthyle **3-80** et le triphénylallylsilane **3-81**.⁸⁵ Nous avons employé le catalyseur de Grubbs de seconde génération plutôt que le catalyseur de Grubbs-Hoveyda de seconde génération utilisé par BouzBouz et ses collaborateurs et obtenu un rendement comparable à celui rapporté. L'ester α,β -insaturé **3-82** a ensuite été dérivé en vinyl diazoester **3-83** dans un bon rendement. Le groupement triphénylsilyl a été choisi comme agent masquant pour la position terminale en raison de sa robustesse. En effet, si un groupement TMS était employé plutôt qu'un triphénylsilyl, le TMS se faisait cliver dans les conditions de transfert de diazo (*p*-ABSA, DBU).

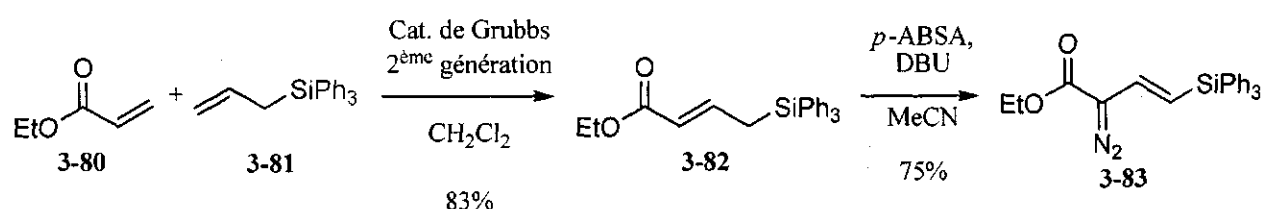


Schéma 3-24.

Afin d'explorer cette approche, nous sommes revenus au composé modèle **2-28**. Dans le but comparer sa réactivité avec celle de l'énamide **2-3**, celui-ci a été traité en conditions de cyclopropanation avec le vinyl diazoacétate non-substitué **3-76**, ce qui a permis d'isoler le cyclopropane correspondant **3-85** dans un rendement de 24%, donc comparable avec le rendement obtenu en cyclopropane **3-77** (schéma 3-

25). Nous n'avons toutefois pas observé de produit issu de la réactivité vinylogue carbénoïde de rhodium dérivé du diazo **3-76**. Nous avons ensuite effectué la cyclopropanation en utilisant le vinyldiazo masqué par un groupement silylé **3-83**, ce qui a donné un excellent rendement en cyclopropane correspondant *rac*-**3-84**.

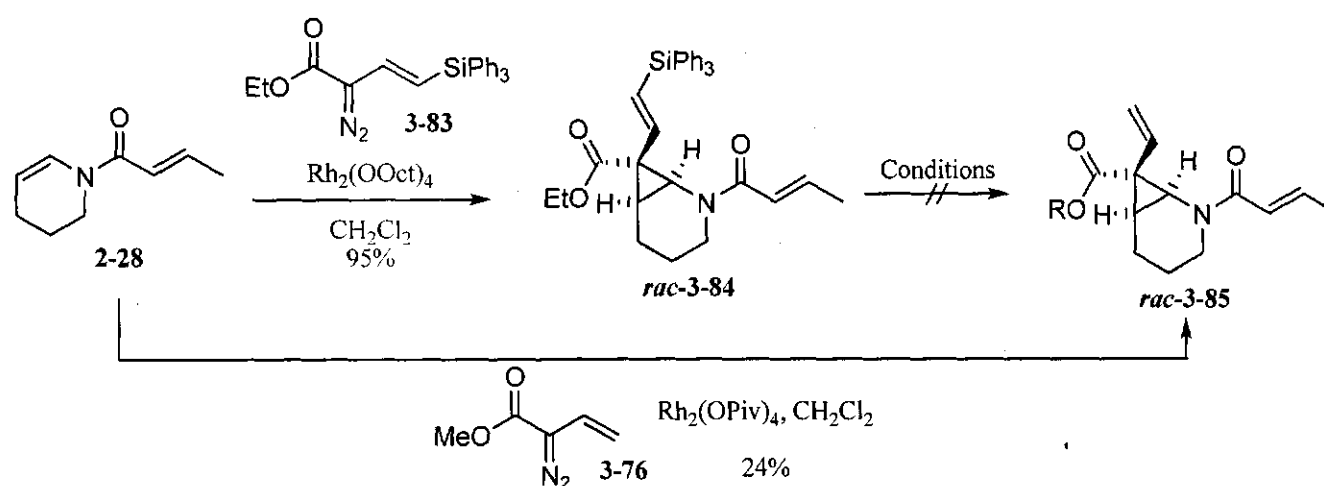


Schéma 3-25.

Nous avons ensuite tenté de déprotéger la position terminale par protodésilylation. L'utilisation de l'acide trifluoroacétique comme agent désilylant avait déjà été rapporté pour une variété de vinylsilanes.⁸⁶ Il n'y a toutefois aucun exemple rapporté de protodésilylation de vinyltriphénylsilanes. Nous avons malgré tout tenté de traiter le composé *rac*-**3-84** avec de l'acide trifluoroacétique (schéma 3-26). Le seul composé isolé de la réaction a été non pas le produit désiré *rac*-**3-85**, mais bien le produit **3-86**. Celui-ci provient vraisemblablement de la protonation du vinylsilane *rac*-**3-84** en intermédiaire cationique *rac*-**3-87**. Celui-ci est alors fragmenté jusqu'à l'iminium **3-88** qui, après tautomérie, mène au composé **3-86**. Cette fragmentation d'un cyclopropane déclenchée par la protonation d'un vinylsilane est sans précédent dans la littérature.

Vu l'échec de la protodésilylation en milieu acide, nous nous sommes tournés vers la déprotection en milieu basique par une source de fluorure, qui a aussi été rapportée pour les vinylsilanes.⁸⁶ Le substrat *rac*-**3-84** a donc été traité avec du TBAF, mais le produit désiré *rac*-**3-85** n'a pas été formé (schéma 3-27). C'est plutôt le composé fragmenté et désilylé **3-89** qui a été isolé, produit vraisemblablement issu d'un mécanisme semblable à celui représenté au schéma 3-26 se justifiant par la présence de traces de

HF dans la solution commerciale de TBAF utilisée. Puisque nous n'étions pas en mesure de déprotéger le vinylcyclopropane silylé, cette stratégie a été abandonnée.

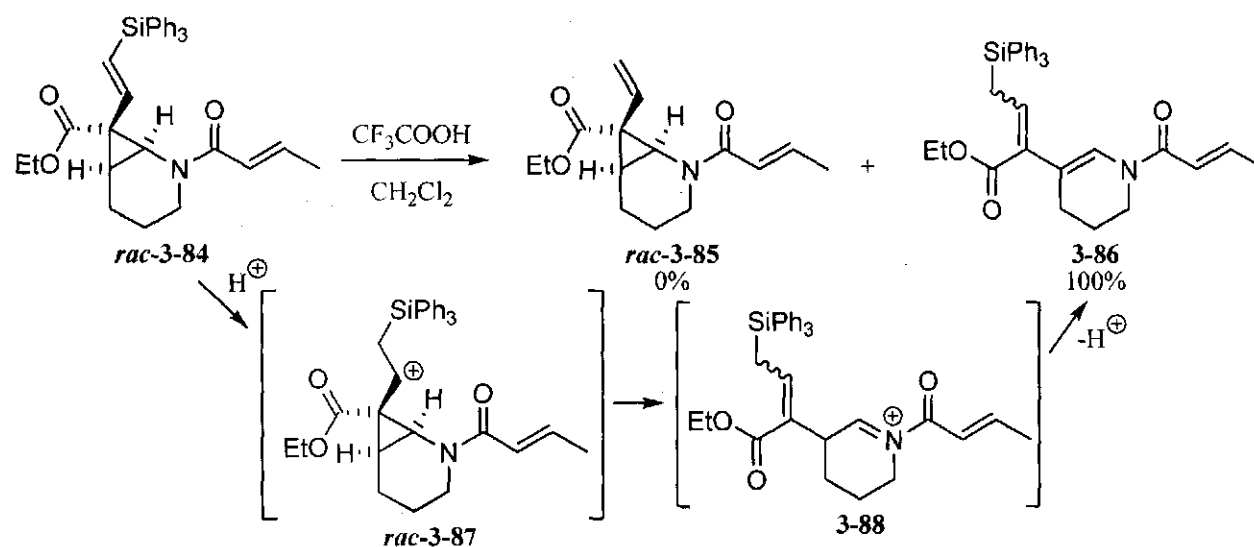


Schéma 3-26.

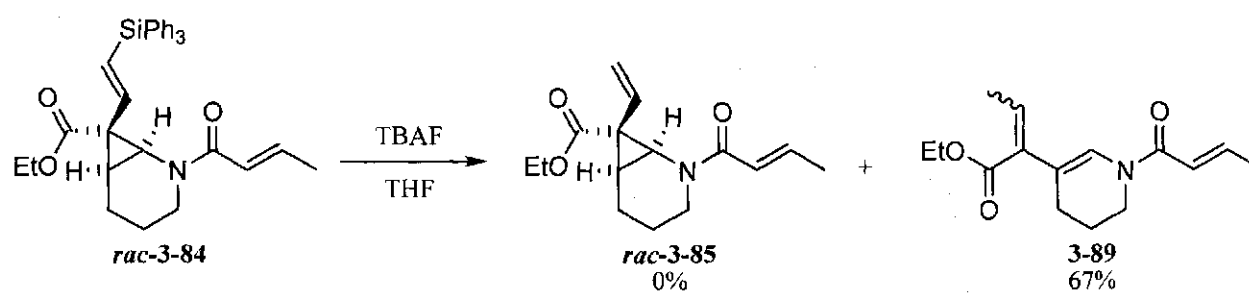


Schéma 3-27.

Nous avons donc conçu une autre approche pour masquer la liaison double terminale du vinyl diazoacétate. L'acétoacétate de méthyle **3-75** a d'abord été alkylé avec le 5-bromopent-1-ène selon une procédure rapportée par Padwa (schéma 3-28).⁸⁷ Le cétoester **3-90** ainsi obtenu a ensuite été mis en conditions de transfert de diazo de Regitz, nous permettant d'isoler le diazo **3-91** dans un rendement quantitatif. La fonction cétone de **3-91** a ensuite été réduite jusqu'à l'alcool correspondant **3-92**. Sous l'action du POCl_3 , celui-ci a été déshydraté et le vinyl diazoester **3-93** a été isolé dans un bon rendement.

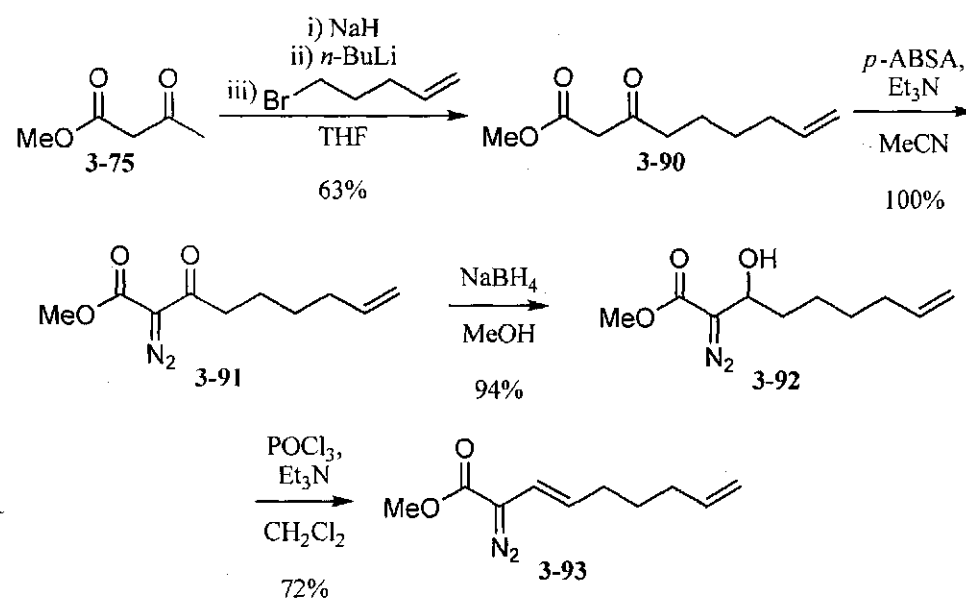


Schéma 3-28.

L'énamide 2-3 a été traité avec le vinyldiazoester 3-93 en présence d'un catalyseur de cyclopropanation, ce qui nous a permis d'isoler en bon rendement le cyclopropane correspondant 3-94 (schéma 3-29). La stratégie de déprotection de celui-ci repose sur une métathèse d'alcènes, l'idée étant de traiter le composé 3-94 avec un catalyseur de métathèse, ce qui mènerait à la formation de l'alkylidène 3-95. Celui-ci subirait alors une réaction de RCM, éjectant du cyclopentène. L'alkylidène 3-96 serait alors transformé en vinylocyclopropane déprotégé 3-77 par une métathèse croisée avec un équivalent de produit de départ. Nous nous sommes donc lancés dans une étude pour découvrir des conditions efficaces pour effectuer cette déprotection (tableau 3-2). De façon assez surprenante, le substrat 3-94 s'est révélé relativement inerte face au catalyseur de Grubbs de seconde génération I-81. Le produit de départ a été récupéré intact après reflux dans le dichlorométhane (entrée 1) ou 1,2-dichloroéthane (entrée 2) mais des produits de décomposition ont été observés à plus haute température au reflux du toluène (entrée 3). Tel que discuté à la section 1.2.2 (*vide supra*), les composés α ou β -carbonylés sont reconnus comme pouvant être problématiques en métathèse d'alcènes en raison de la formation d'un complexe stable entre le carbonyle et le ruthénium.³⁸ Dans notre cas, cette chélation pourrait même être double, comme dans le complexe 3-97, stabilisant grandement l'alkylidène et le rendant inerte. L'utilisation d'acides de Lewis pour bloquer ce type de complexation est reconnue comme étant un moyen efficace d'augmenter les rendements de métathèse sur ce genre de substrats.⁸⁸ Dans notre cas, tant le PhBCl₂ que le Ti(O*i*-Pr)₄ se sont avérés inefficaces et, dans aucun cas, le produit désiré 3-77 n'a été observé (entrées 4 à 8).

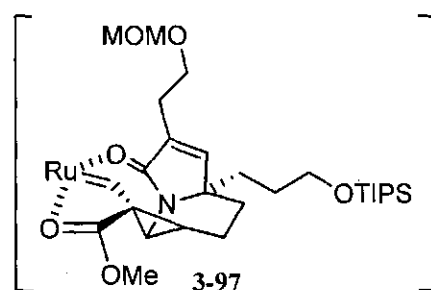


Figure 3-2. Complexe stable proposé de l'alkylidène de ruthénium.

Vu les échecs rencontrés dans nos efforts pour obtenir le composé **3-77** par déprotection du vinylcyclopropane, nous nous sommes rabattus sur la voie initiale de cyclopropanation avec le vinyl diazoacétate non-substitué **3-67** qui nous donnait un rendement de 16% sur trois étapes du composé **3-77** (schéma 3-22). L'éther silylé du substrat **3-77** a été clivé par du TBAF, nous permettant d'isoler l'alcool **3-98** (schéma 3-30). Un traitement en conditions de fragmentation radicalaire du vinylcyclopropane **3-98** a mené, de manière satisfaisante, à l'allylstannane **3-99**. Ce résultat a démontré que l'échec de la fragmentation des composés **2-52** et **3-73** était bel bien attribuable à l'encombrement stérique. Afin de compléter la synthèse du substrat de biscyclisation, nous avons tenté de transformer l'alcool primaire de **3-99** en un précurseur de radical, tel le bromure **3-99**, l'iodure **3-100** ou encore le xanthate **3-101**. Malheureusement, aucune des conditions tentées ne nous a permis d'obtenir le produit désiré. Dans tous les cas, un mélange inséparable de produits était formé impliquant une grande proportion de déstannylation.

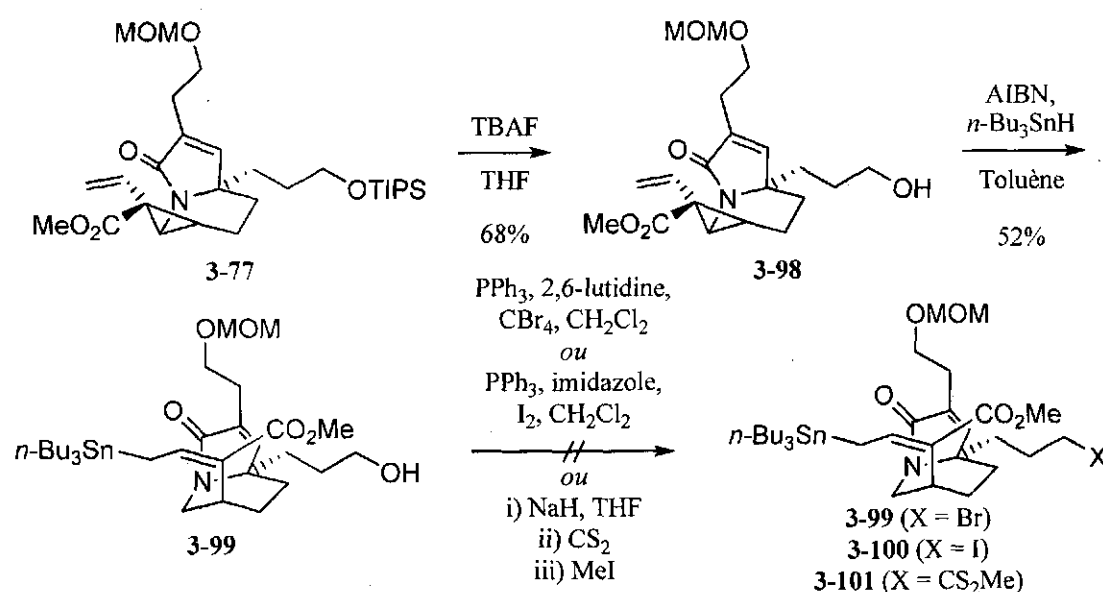


Schéma 3-30.

Confronté à l'impossibilité d'installer le précurseur de radical en présence de l'allylstannane, nous avons décidé de le former avant la fragmentation radicalaire. Nous espérons que la vitesse de fragmentation du cyclopropane serait plus grande que la vitesse d'initiation au niveau du précurseur de radical. Si cette condition était respectée, l'utilisation d'un seul équivalent de *n*-Bu₃SnH devrait nous permettre de fragmenter le cyclopropane sans toucher au précurseur de radical. L'iodure **3-102** a donc été formé à partir de l'alcool **3-98** dans des conditions standards. Nous avons ensuite traité le composé **3-102** dans les conditions de fragmentation radicalaire du vinylcyclopropane. Le produit désiré **3-100** n'a toutefois pas été formé. C'est plutôt le produit issu d'une monocyclisation radicalaire **3-103** qui a été isolé comme produit majoritaire. La stéréochimie de celui-ci a été déterminée par diffraction de rayons-X d'un dérivé cristallin dont la synthèse sera décrite à la section 3.5.

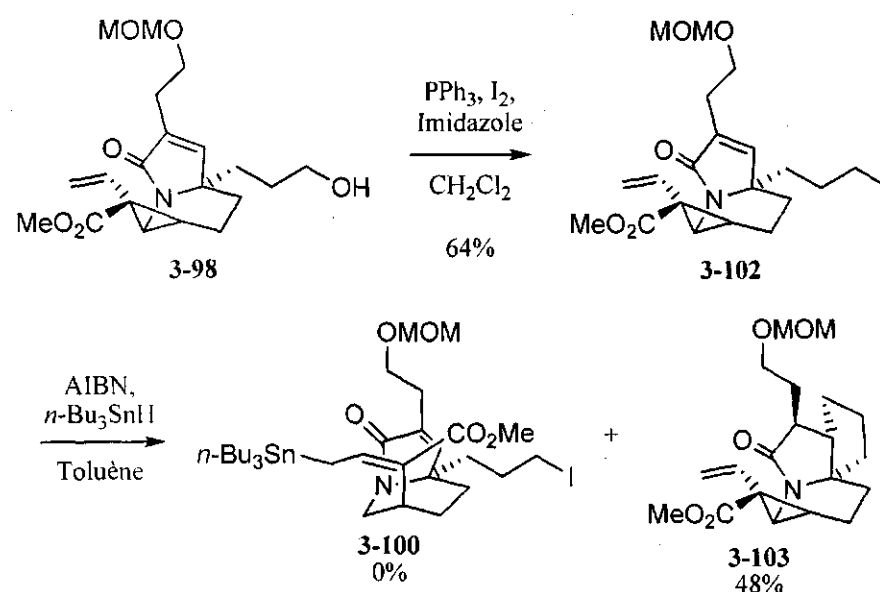


Schéma 3-31.

La vitesse d'addition du radical tri-*n*-butylstannyle a été mesurée pour divers alcènes terminaux comme étant entre $6.8 \times 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ et $1.2 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.⁸⁹ Or, la vitesse de réaction entre le radical tri-*n*-butylstannyle et les iodures d'alkyles a, quant à elle, été mesurée comme étant supérieure à $10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.⁹⁰ Il n'est donc pas surprenant que nous n'ayons observé que la formation du produit de monocyclisation **3-103** au dépend du produit de fragmentation **3-100**! Nous nous sommes donc tournés vers l'emploi d'un autre précurseur de radical qui a une vitesse de réaction avec le radical tri-*n*-butylstannyle plus lente que la vitesse d'addition du radical stannyle sur un alcène. Notre choix s'est porté sur le phénylsélénure. Sa vitesse de réaction rapportée avec le radical tri-*n*-butylstannyle est de l'ordre de 10^5 -

$10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, ce qui devrait nous permettre d'observer une certaine sélectivité.⁹⁰ Le phénylsélénure **3-104** a donc été synthétisé à partir de l'alcool **3-98** (schéma 3-32). Lorsque le composé **3-104** a été traité en conditions de fragmentation radicalaire, trois produits ont été formés. Le produit désiré de fragmentation **3-105** a été isolé avec un rendement de 18%. Le produit de monocyclisation **3-103** dans lequel le vinylcyclopropane n'a pas été atteint a été, quant à lui, obtenu dans un rendement de 14%. Le troisième produit, le composé **3-106** formé dans un rendement de 23%, est issu d'une monocyclisation et de la fragmentation du vinylcyclopropane. Il est toutefois impossible de savoir si le composé **3-106** provient de la monocyclisation de la molécule **3-105**, s'il est issu de la fragmentation de **3-103** ou encore d'une combinaison des deux chemins réactionnels. Cette séquence, bien qu'inefficace, nous a malgré tout permis d'accéder au précurseur convoité de biscyclisation radicalaire **3-105**.

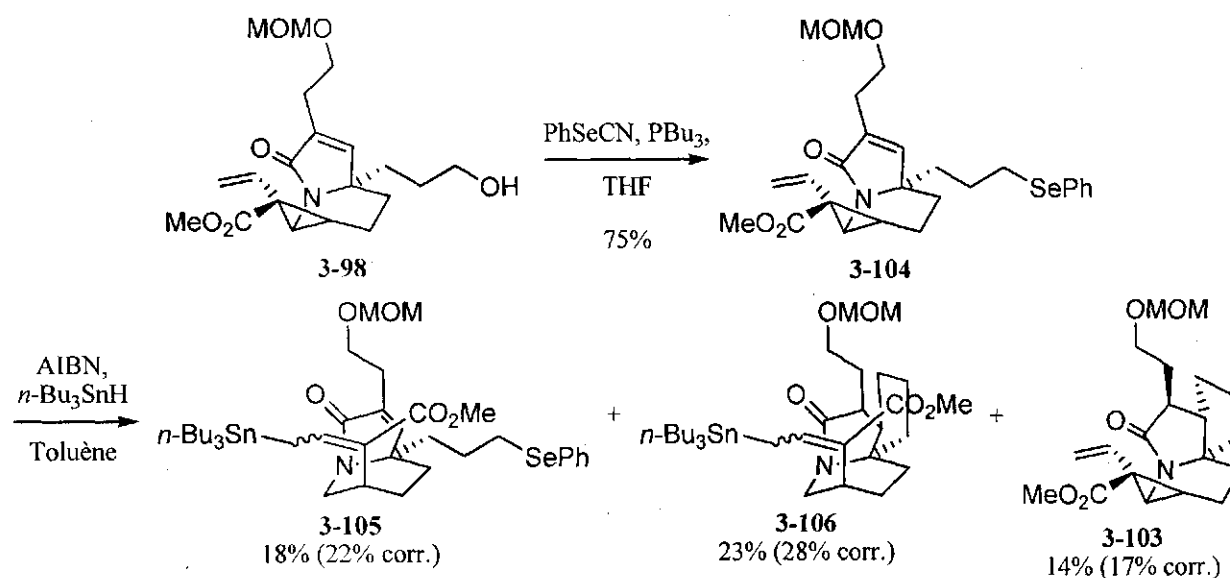
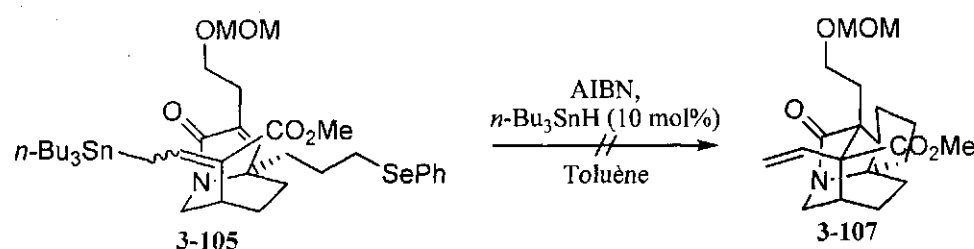


Schéma 3-32.

3.4.3. Essais de biscyclisation radicalaire

Avec moins de 20 mg en main du composé **3-105**, nous n'avons pu faire que deux essais pour la biscyclisation. Dans le premier cas, le composé **3-105** a été mis à réagir avec une quantité catalytique d'AIBN et de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ au reflux du toluène pendant 2 h. Le produit de départ a été récupéré dans une proportion de 80%, le reste du bilan de masse étant constitué de produits de décomposition. Nous avons ensuite essayé de traiter à nouveau le composé **3-105** avec une quantité catalytique d'AIBN et de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ dans le toluène mais en chauffant dans un tube scellé à 140°C pendant 16 h. Encore une fois,

beaucoup de produit de départ restait dans le milieu réactionnel (environ 50%) accompagné de nombreux produits de décomposition. Le produit désiré **3-107** n'a jamais été observé dans les spectres RMN ^1H des mélanges réactionnels bruts ni par spectrométrie de masse. Étant à cours de matériel, cette voie a dû être abandonnée.



3.5. À la recherche d'un intermédiaire cristallin

À travers nos efforts pour préparer un précurseur de biscyclisation radicalaire, nous nous sommes intéressés à trouver un intermédiaire cristallin afin de prouver la stéréochimie des produits de cyclopropanation.

Dans ce but, l'éther benzylique **2-53** a subi une hydrogénolyse, ce qui nous a permis d'isoler l'alcool **3-108** (schéma 3-34). Nous avons ensuite tenté de cliver l'éther silylé du composé **3-108** dans le but d'obtenir le diol **3-109**. Toutefois, de manière un peu surprenante, c'est plutôt la lactone **3-110** qui a été isolée. Ceci était sans conséquence et pouvait même s'avérer utile puisque nous tentions d'obtenir un dérivé cristallin. Nous pensions que la présence de la lactone pourrait aider la cristallisation puisqu'ainsi, la molécule était plus rigide. L'alcool primaire du composé **3-110** a ensuite été converti en ester *p*-bromobenzoïque dans l'espoir que celui-ci serait cristallin. Toutefois, le composé **3-111** s'est avéré être un solide amorphe d'une texture cireuse et il fût impossible de le recristalliser malgré des tentatives effectuées dans un grand nombre de systèmes de solvants.

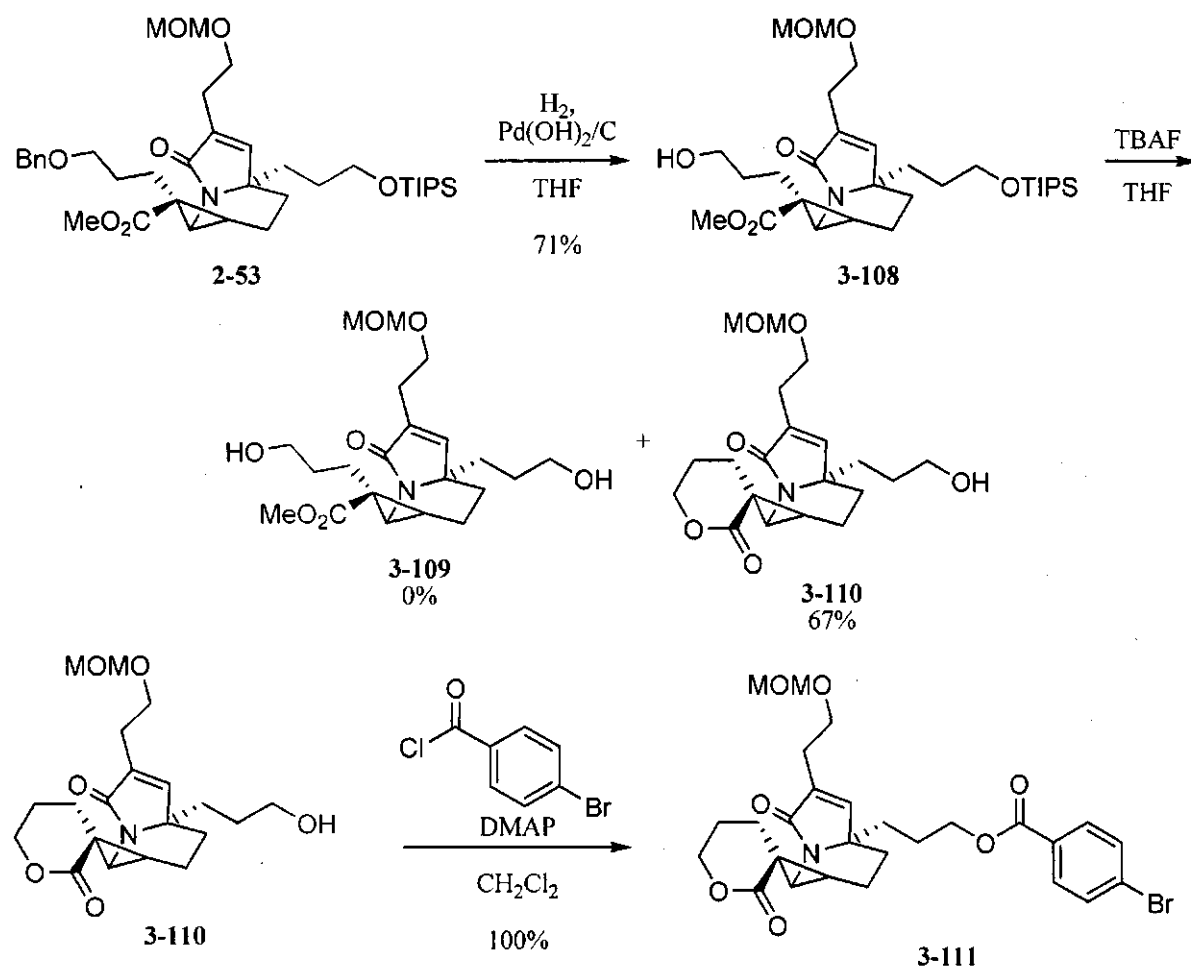


Schéma 3-34.

Toujours dans le but de dénicher un dérivé cyclopropane cristallin, le groupement protecteur MOM du substrat 2-52 a été clivé sous l'action du *B*-bromocatécholborane, ce qui nous a permis d'isoler le composé 3-112 (schéma 3-35). Le diol 3-113 a ensuite été obtenu suite à une déprotection de l'éther silylé 3-112. Le diol 3-113 a alors été traité avec deux équivalent de chlorure de *p*-bromobenzoyle, ce qui a conduit à la formation du diester 3-114. Celui-ci s'est avéré être un solide à la texture cireuse et, comme dans le cas du composé 3-111, il a été impossible d'en obtenir un monocristal en dépit de nombreux essais de recristallisation dans divers systèmes de solvants.

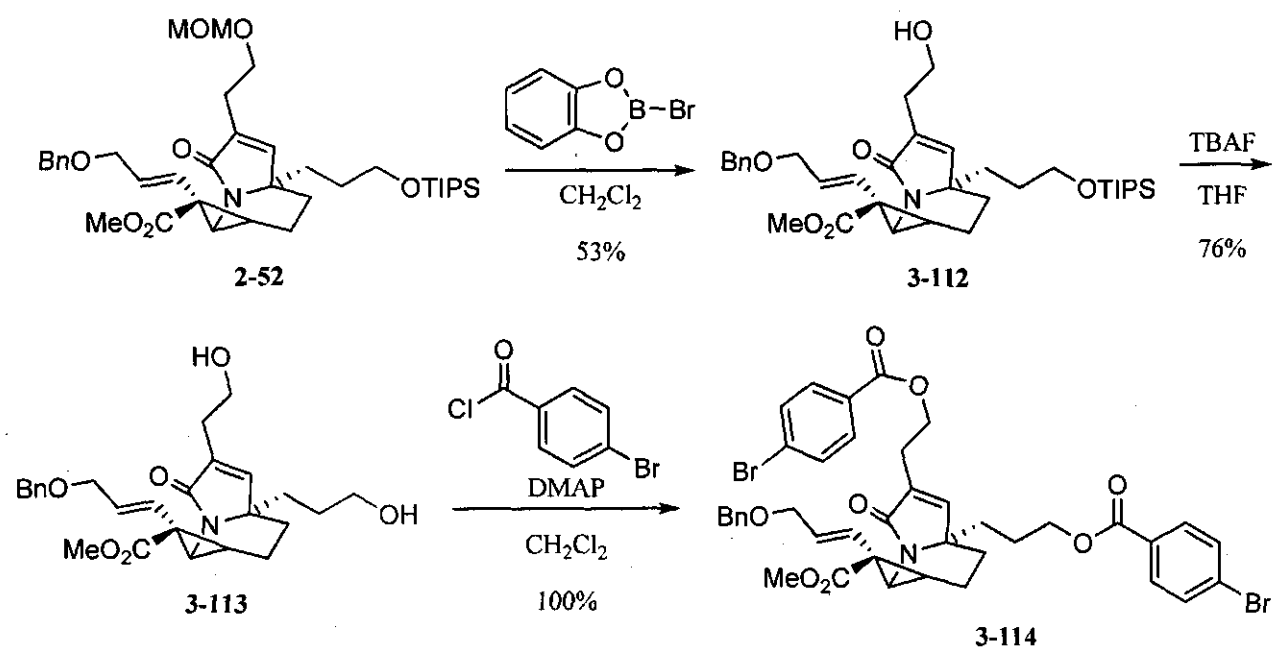


Schéma 3-35.

Nous avons entrepris une troisième tentative pour synthétiser un dérivé cristallin à partir du produit tétracyclique **3-103** (schéma 3-36). Le groupement MOM de celui-ci a été clivé par du *B*-bromocatécholborane, menant à l'alcool **3-115**. Celui-ci a été transformé en ester *p*-nitrobenzoïque **3-116** et, à notre grande satisfaction, ce dérivé s'est avéré être solide plus cristallin que les composé **3-111** et **3-114**.

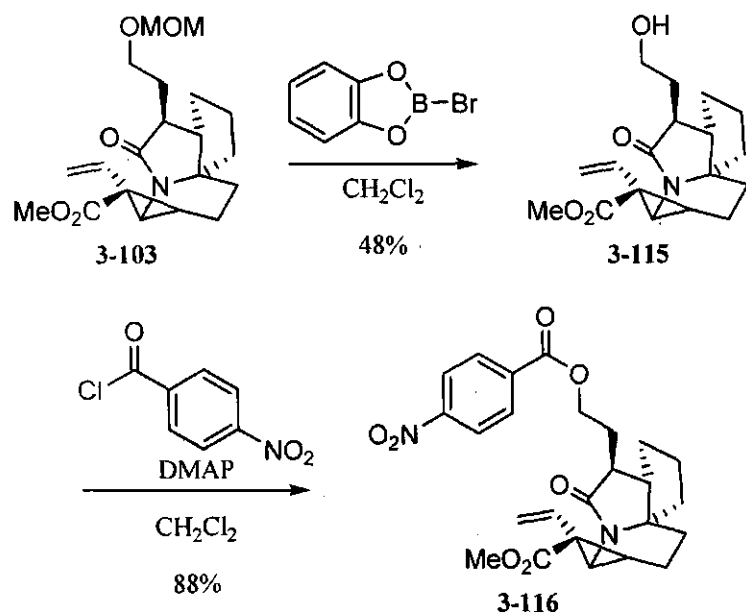


Schéma 3-36.

Après des efforts ardu, il a été possible d'obtenir un monocristal du composé **3-116** dont la structure a été résolue par diffraction de rayons-X (figure 3-3). La stéréochimie relative de tous les centres chiraux de cette molécule a ainsi pu être établie avec certitude. Il est intéressant de noter que la configuration au niveau du carbone du cyclopropane portant l'ester et le vinyle est en accord avec l'hypothèse de Doyle discutée à la section 2.2.2. Nous nous sommes aussi basés sur ce résultat pour attribuer la stéréochimie de tous les composés obtenus par cyclopropanation présentés dans cette thèse.

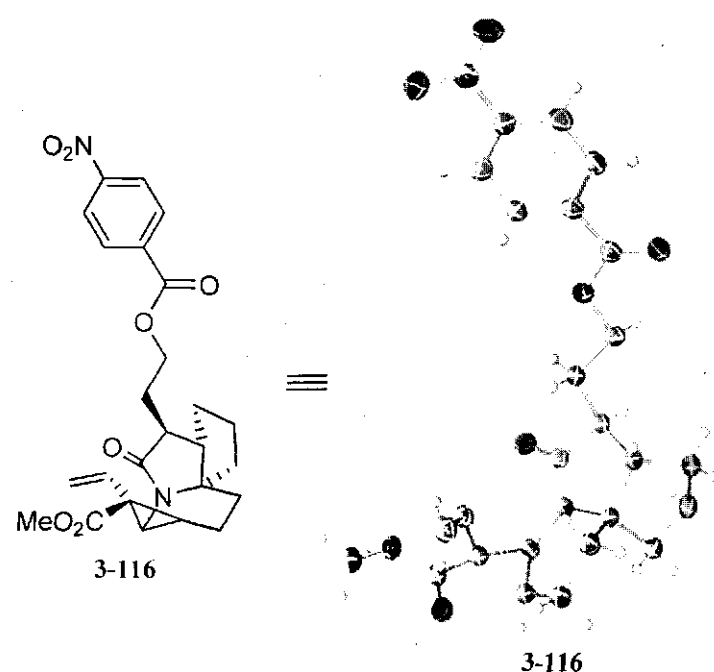


Figure 3-3. Diagramme ORTEP du composé **3-116**.

3.6. Projets futurs

La structure du composé **3-116** a confirmé la stéréochimie au niveau du cyclopropane, la chaîne vinylique étant située dans la face concave de la molécule. Il serait intéressant de tenter d'exploiter cette particularité. Le vinylcyclopropane **2-52** peut aisément être obtenu dans une échelle de quelques grammes et constitue conséquemment un intermédiaire de choix. Celui-ci pourrait subir une hydrogénation, une hydrogénolyse puis une oxydation pour mener à l'aldéhyde **3-117** (schéma 3-37). Une réaction de Wittig sur cet aldéhyde mènerait à l'allylsilane **3-118**. La méthodologie d'activation

d'amides développée par le groupe du Pr Bélanger serait alors mise à contribution pour permettre la cyclisation 7-*exo* suivie d'une réduction par un hydrure. Nous croyons que la conformation rigide induite par la forme cage du composé **3-118** devrait grandement favoriser la cyclisation de Vilsmeier-Haack. Une hydrogénation du fragment isopropényle serait suivie d'une réduction de l'ester méthylique jusqu'à l'alcool correspondant. L'alcool serait alors converti en précurseur de radical **3-120**, qui subirait ensuite la fragmentation radicalaire présentée à la section 2.4.3 (*vide supra*) pour mener au composé **3-33** après déprotection du TIPS et transformation de l'alcool en précurseur de radical. Nous croyons que la biscyclisation radicalaire aura alors plus de chance de fonctionner sur un substrat rigide comme **3-33** et que le composé **3-35** pourrait ainsi être obtenu. Celui-ci pourrait finalement être dérivé en daphniphylline **I-1**.

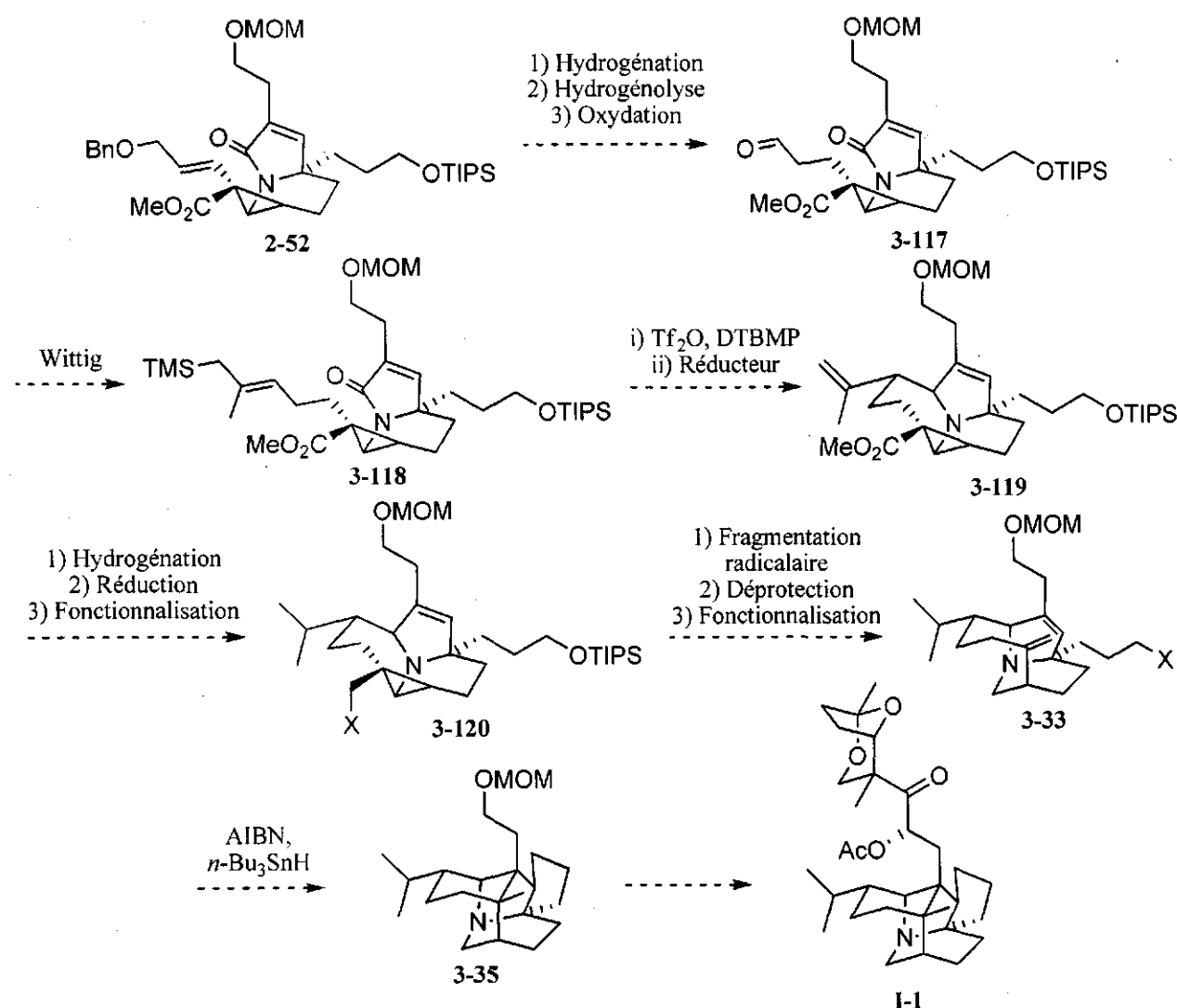


Schéma 3-37.

Ces plans ont toutefois été laissés de côté pour l'instant puisque nous avons décidé de nous lancer dans une étude exploratoire en vue d'une approche différente vers la daphniphylline. Était-il possible de former les mêmes liens, mais dans un ordre différent? C'est la question que nous nous sommes posés et à laquelle nous avons tenté de répondre avec une approche de deuxième génération.

CHAPITRE 4 : CASCADE DE CYCLISATION RADICALE SUIVIE D'UNE ALLYLATION/VINYLLATION/ALLÉNYLATION INTERMOLECULAIRE

4.1. Introduction

À la section 1.3.3 (*vide supra*), une approche de seconde génération a été exposée. Celle-ci repose sur une cascade de cyclisation radicalaire 5-*exo-trig* à partir du précurseur **4-1** suivie du piégeage intermoléculaire du radical intermédiaire **4-2**, ce qui pourrait mener à des composés tels que **4-3**, **4-4** ou **4-5** selon l'agent de piégeage utilisé (schéma 4-1). Ceux-ci seraient ensuite dérivés vers le squelette daphnane en un certain nombre d'étapes.

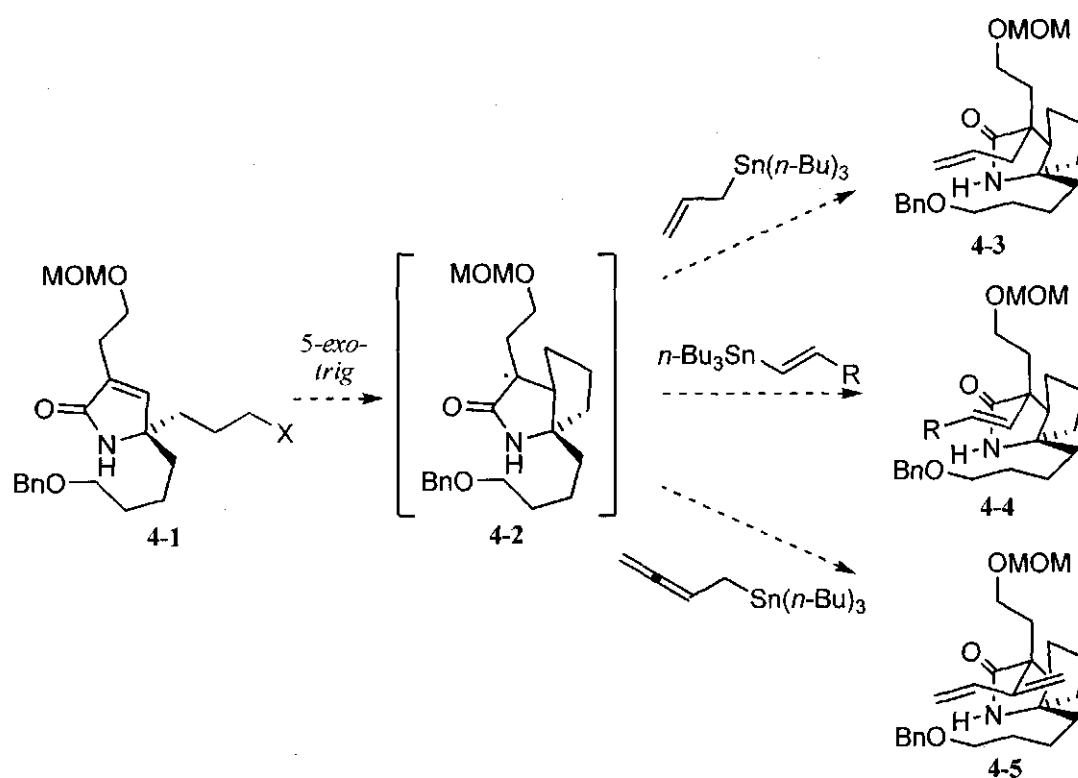


Schéma 4-1.

4.2. Précédents de cyclisation / piégeage en cascade

Les cascades de cyclisation / piégeage intermoléculaire ne sont pas des réactions très exploitées en chimie radicalaire. Il existe toutefois quelques séquences connues où ce type de cascade a été exploité.

4.2.1. Cyclisation 5-*exo-trig* / allylation intermoléculaire radicalaire en cascade

Pattenden et ses collaborateurs ont rapporté une cascade de cyclisation 5-*exo-trig* / allylation intermoléculaire radicalaire dans le cadre de leurs efforts synthétiques vers la viridenomycine.⁹¹ Ils ont rapporté avoir obtenu le composé **4-7** après traitement du substrat **4-6** avec de l'allyltri-*n*-butylétain en présence d'un initiateur de radical, le 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) (schéma 4-2). L'utilisation de cet initiateur de radical, parfois appelé ACCN ou ABCN, a été introduit par Zard en 2003 pour sa synthèse totale du squelette de la pleuromutiline.⁹² Pattenden rapporte que le ACCN possède deux avantages par rapport au AIBN. Il est tout d'abord plus soluble dans le milieu réactionnel, le *n*-heptane et, deuxièmement, son temps de demi-vie est significativement plus long en solution, résultant en une source plus constante d'espèces initiatrices de radicaux. Le *n*-heptane est, toujours selon Pattenden, le solvant de choix plutôt que les solvants traditionnels tels que le benzène ou le toluène, puisque ces solvants sont reconnus pour participer dans un certain nombre de réactions secondaires, dont l'arrachement d'hydrogène (dans le cas du toluène) ou encore l'addition des radicaux sur le noyau aromatique. Le composé **4-7** brut a, par la suite, subi une oxydation de Tamao-Fleming, ce qui leur a permis d'isoler le composé **4-8** dans un rendement de 50% sur 2 étapes. Les auteurs ne précisent toutefois pas si l'origine de ce rendement moyen réside dans la cascade radicalaire ou dans l'oxydation de Tamao-Fleming. Il est toutefois intéressant de noter qu'ils n'ont obtenu qu'un seul diastéréoisomère et que cette méthode a permis la formation d'un centre quaternaire flanqué de deux centres tertiaires.

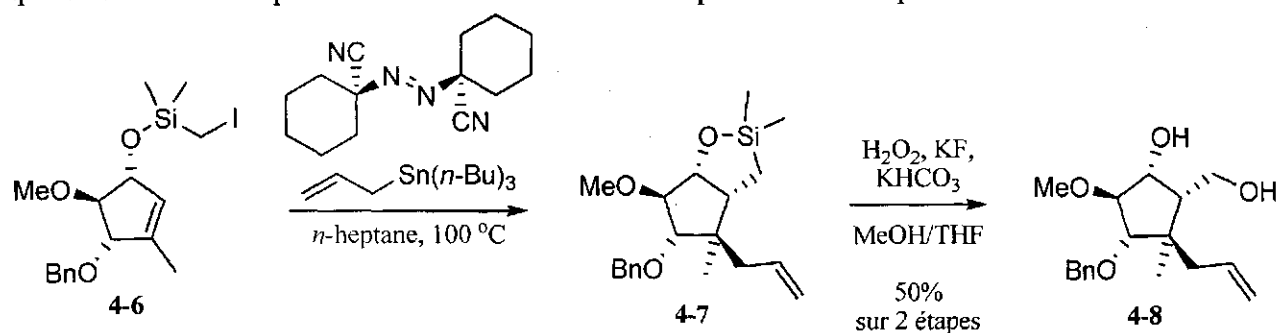


Schéma 4-2.

4.2.2. Cyclisation 5-*exo-trig* / vinylation intermoléculaire radicalaire en cascade

Baldwin a rapporté les premiers exemples de vinylations radicalaires.⁹³ Ces réactions suivant un mécanisme d'addition-élimination nécessitent conséquemment un groupement activant (aryle, ester, cétone, sulfone) sur le vinylstannane pour compenser l'encombrement stérique engendré par le fragment trialkylstannane. Keck a exploité cette réactivité dans une cascade de cyclisation / vinylation appliquée à la synthèse de prostaglandines.⁹⁴ L'iodure **4-9** a été traité avec l'initiateur de radical ACCN et un excès du vinylstannane **4-10**, menant à la formation de l'intermédiaire **4-11** qui, après expulsion du radical stannyle (étape de propagation), forme le composé **4-12** dans un bon rendement (schéma 4-3). Un seul diastéréoisomère a été formé.

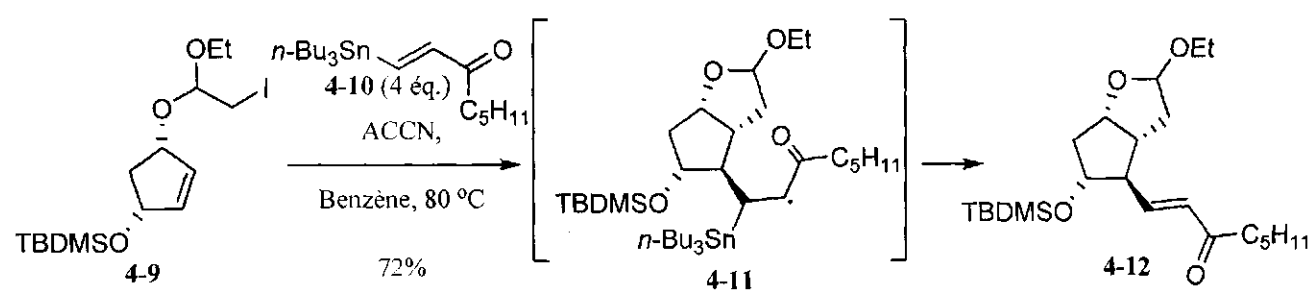


Schéma 4-3.

4.3. Cascades radicalaires sur le système modèle

La cascade radicalaire qui nous intéressait le plus était celle où le radical intermédiaire **4-2** se faisait piéger par le buta-2,3-diénylstannane pour mener au produit **4-5** (schéma 4-1). Notre objectif, tel que présenté à la section I.3.3 (*vide supra*), étant d'en arriver à un substrat comme **4-13**, le composé **4-5** représente l'intermédiaire qui nécessiterait le moins d'étapes synthétiques pour le dérivé jusqu'à notre cible (schéma 4-4). En effet, les intermédiaires **4-3** et **4-4** (schéma 4-1) impliqueraient de nombreuses étapes de fonctionnalisations à l'issue incertaines avant d'en arriver au composé **4-13**. Toutefois, notre enthousiasme était bridé par l'absence totale de littérature sur l'utilisation du buta-2,3-diénylstannane en chimie radicalaire.

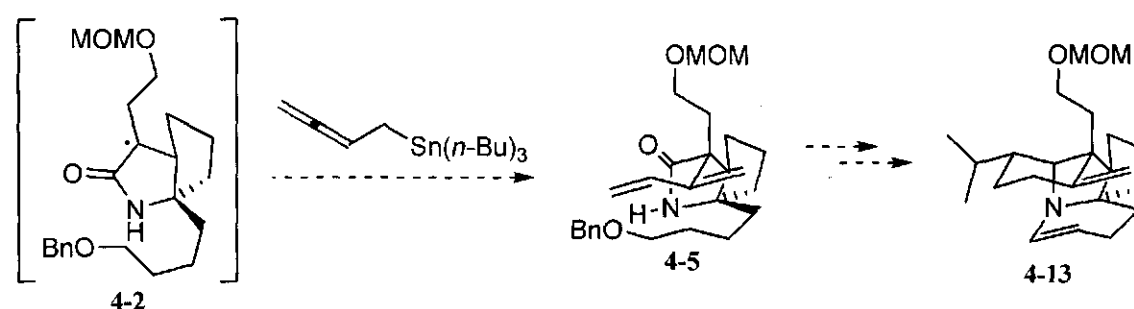


Schéma 4-4.

4.3.1. Cyclisation 5-*exo-trig* / allylation intermoléculaire radicalaire en cascade modèle

Afin de déterminer la réactivité de notre système dans le type de cascades radicalaires planifiées, nous avons débuté nos travaux par une étude modèle de cyclisation 5-*exo-trig* / allylation intermoléculaire radicalaire en séquence. L'allylation a été choisie en raison de la disponibilité de données de la littérature quant aux conditions de réaction et devait servir de point de départ pour développer des conditions pour la diénylation.

La synthèse du composé modèle pour la cascade radicalaire débute avec l'aldéhyde connu **4-14** (schéma 4-5).⁹⁵ Celui-ci a été transformé en nitroène **4-15** par une condensation avec la *N*-benzylhydroxylamine. Les nitroènes sont de bons électrophiles et réagissent généralement dans de bons rendements avec les réactifs de Grignard.⁹⁶ Une procédure en deux étapes rapportée par Dondoni et Merino a été employée pour dériver la nitroène **4-15** en amine **4-17**.⁹⁷ La nitroène **4-15** a d'abord été traitée avec le bromure de vinylmagnésium, menant à la formation de l'hydroxylamine allylique **4-16**. L'hydroxylamine brute a alors été réduite par de la poussière de zinc et du Cu(OAc)₂, ce qui nous a permis d'isoler l'amine correspondante **4-17**. L'amine **4-17** brute a alors réagi avec le chlorure de méthacryloyle et l'amide résultant **4-18** a pu être isolé et purifié dans un rendement somme toute correct, étant déterminé sur trois étapes. Une réaction de RCM induite par le catalyseur de Grubbs de seconde génération **I-81** a permis de boucler la pyrrolone **4-19** qui a ensuite été déprotégée au niveau de l'alcool par du TBAF, libérant l'alcool primaire **4-20**. Cet alcool a été substitué en iodure, complétant la synthèse du composé modèle **4-21**.

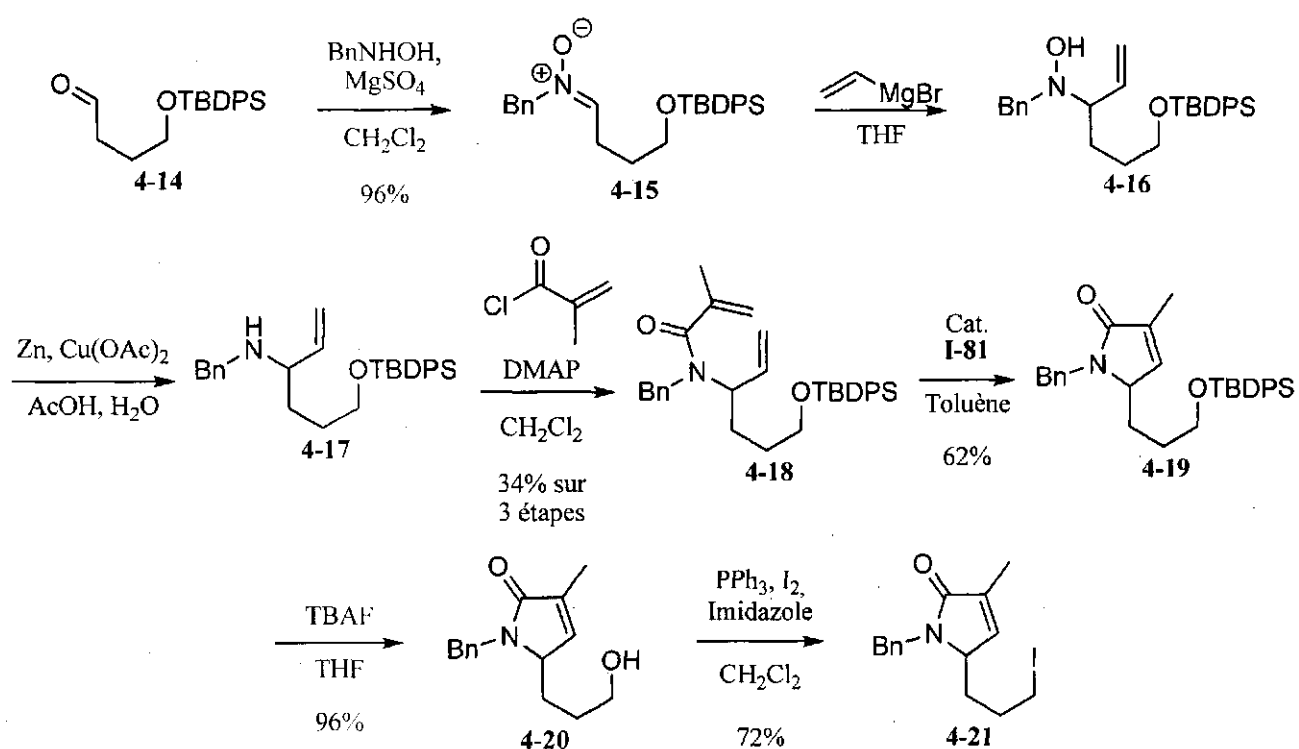


Schéma 4-5.

Le précurseur **4-21** a été traité en conditions d'initiation radicalaire en présence d'allyltri-*n*-butylétain, ce qui a résulté en la formation du composé **rac-4-22** dans un rendement satisfaisant de 55% (schéma 4-6). La stéréochimie de celui-ci n'a pas été prouvée, mais est proposée être telle que représentée sur le schéma, l'étape d'allylation radicalaire se produisant sur la face convexe du bicyclic.

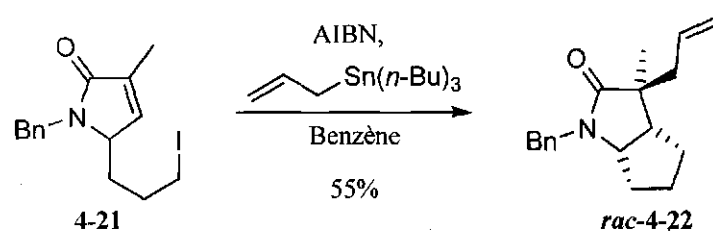


Schéma 4-6.

4.3.2. Cyclisation 5-*exo-trig* / diénylation intermoléculaire radicalaire en cascade modèle

La preuve de concept ayant été faite avec la cascade d'allylation, nous avons tourné notre attention sur la diénylation puisque celle-ci, tel que présenté au schéma 4-4, nous mène à un squelette plus

fonctionnalisé comme *rac*-4-23 qui comporte plus de leviers synthétiques. Nous avons donc envisagé d'appliquer les conditions développées dans la cascade de cyclisation / allylation mais en substituant l'allyltri-*n*-butylstannane par du buta-2,3-diénylstannane (schéma 4-7).

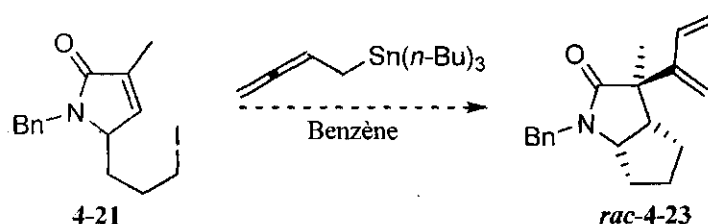


Schéma 4-7.

Le buta-2,3-diénylstannane n'est pas commercialement disponible et il n'existe qu'une seule référence dans la littérature pour sa synthèse. Hatakeyama et ses collaborateurs ont rapporté un rendement de 60% pour la réaction entre le composé dichloré 4-24 et le lithien obtenu par le traitement de l'hydruure de tri-*n*-butylétain par du *n*-BuLi (schéma 4-8).⁹⁸ Par la suite, ils ont rapporté un rendement de 90% pour la réaction de protodéstannylation du composé 4-25 menant au buta-2,3-diénylstannane. De notre côté, nous n'avons pas été en mesure de reproduire ces résultats malgré des efforts acharnés et des communications répétées avec les auteurs. Dans nos mains, ces réactions se sont montrées capricieuses, impossible à suivre et non-reproductibles. Les produits obtenus étaient difficiles à identifier vu le peu de données spectroscopiques fournies par les auteurs. Nous avons donc décidé d'abandonner nos efforts dans ce sens.

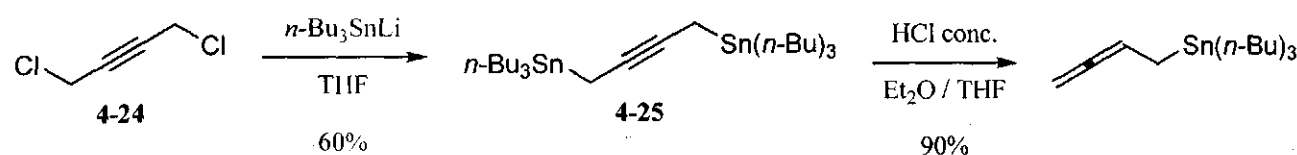


Schéma 4-8.

4.4. Cascades radicalaires sur le système menant à la daphiphylline

Ayant déterminé que la cascade de cyclisation / allylation était viable sur le système modèle 4-21, nous sommes revenus au substrat 2-2 possédant les chaînes latérales appropriées pour notre synthèse de la daphniphylline (schéma 4-9). Le proton acide de l'amide 2-2 a d'abord été masqué par un groupement

benzyle, ce qui nous a permis d'obtenir le composé **4-26**. L'éther silylé du composé **4-26** a, par la suite, été clivé par du TBAF et l'alcool primaire **4-27** ainsi obtenu a été transformé en iodure **4-28**.

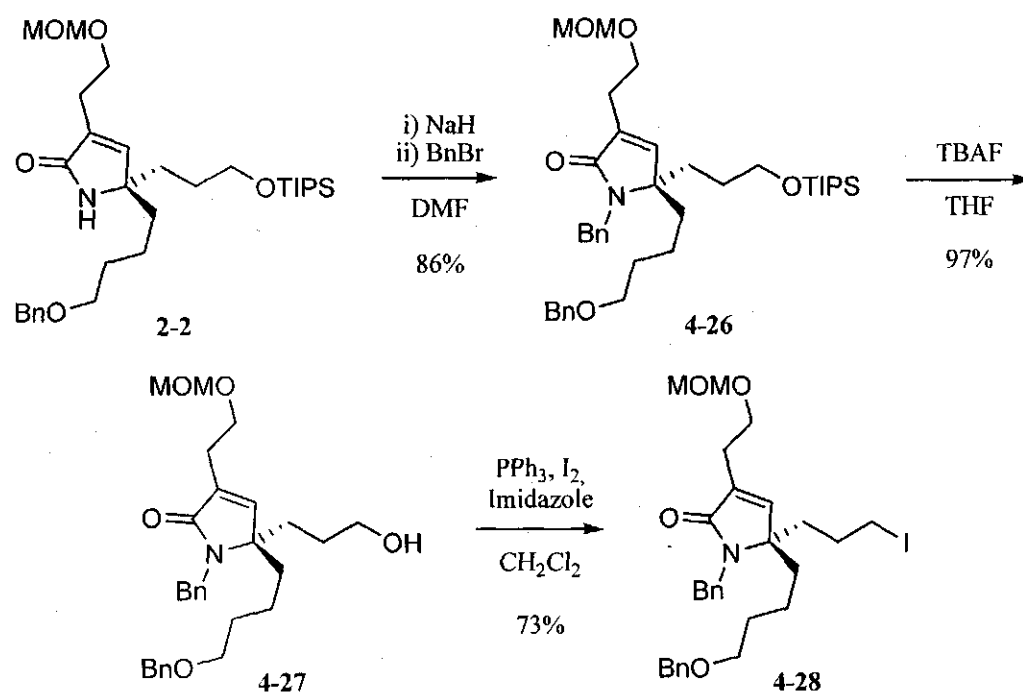


Schéma 4-9.

Toutefois, lorsque le précurseur **4-28** a été traité dans les conditions que nous avons développées sur le système modèle **4-21**, le produit attendu **4-29** n'a pas été obtenu (schéma 4-10). Une large proportion (>80%) du produit de départ pouvait être récupéré plus ou moins pur ainsi qu'environ 10-15% d'un produit secondaire qui n'a pas pu être identifié. Nous n'avons pas été en mesure d'obtenir celui-ci suffisamment propre pour être en mesure de le caractériser et de l'identifier adéquatement.

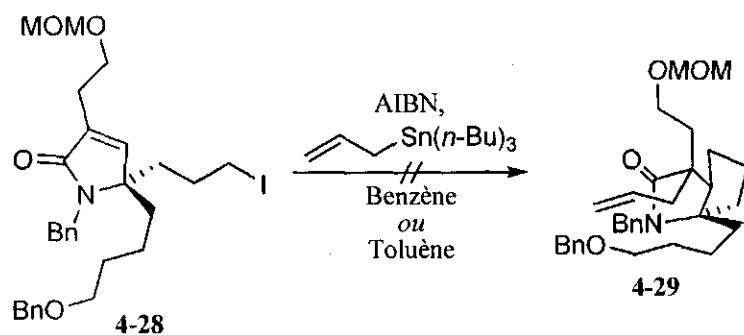
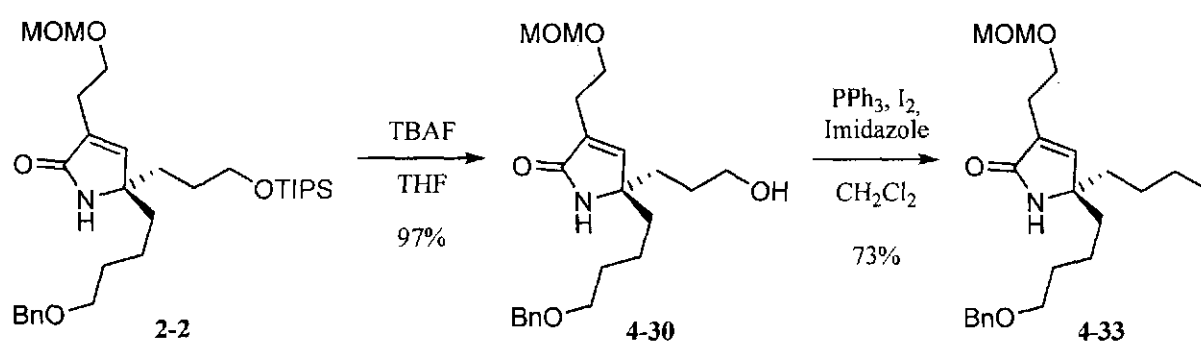
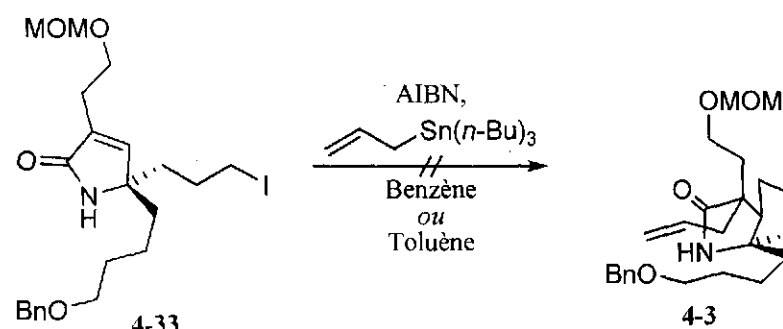


Schéma 4-10.

L'encombrement stérique sur ce système est significativement plus important que sur le composé modèle 4-21. Dans le but de réduire l'encombrement au minimum près du site réactionnel, nous avons décidé de ne pas protéger l'amide par un groupement benzyle. L'éther silylé du composé 2-2 a donc été clivé par du TBAF et l'alcool primaire résultant 4-30 a été dérivé en iodure 4-33 (schéma 4-11).



Le composé 4-33 a été traité dans les conditions développées sur le système modèle mais, encore une fois, une grande quantité (~80%) du produit initial a pu être récupéré (schéma 4-12). Celui-ci était contaminé avec un grand nombre d'impuretés et il a été impossible de le repurifier.



La migration 1,5 d'hydrogène est une réaction secondaire parfois observée en chimie radicalaire, particulièrement lorsque le radical obtenu après migration est stabilisé ou peut réagir rapidement dans une réaction de cyclisation ou de fragmentation, par exemple. Simpkins a d'ailleurs exploité cette réactivité dans le développement d'une route vers les spirocétales.⁹⁹ La stratégie implique la génération d'un radical vinylique 4-35 de haute énergie à partir de l'iodure 4-34 (schéma 4-13). L'arrachement d'hydrogène 1,5 a alors lieu afin de donner le radical stabilisé 4-36 qui peut alors cycliser de manière 5-*exo* sur l'énone, menant à la formation du produit spiro 4-37.

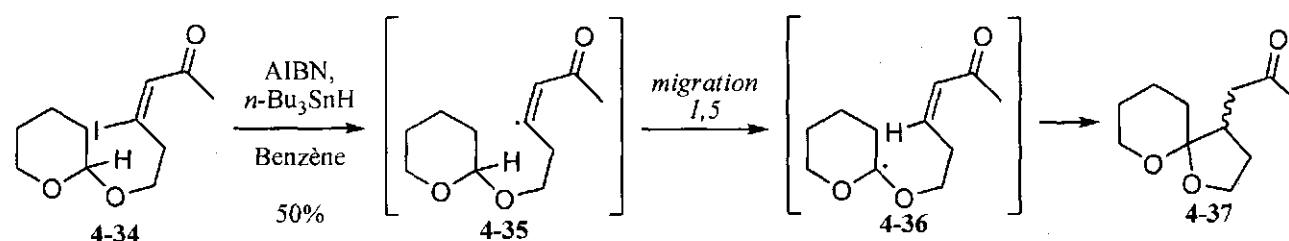


Schéma 4-13.

À la lumière de ce précédent de la littérature, nous avons soupçonné le groupement MOM de ne pas être innocent dans nos échecs de cascades radicalaires. En supposant que l'iodure **4-33** réagisse avec l'espèce initiatrice de radical, nous croyons que la cyclisation 5-*exo-trig* se produit sans encombre puisqu'une cyclisation de ce type a déjà été observée sur un système similaire décrit à la section 3.2.3 (*vide supra*) (schéma 4-14). Le radical intermédiaire **4-38** pourrait alors effectuer un arrachement d'hydrogène 1,5 pour former le radical **4-39** plutôt que de réagir avec l'allyltri-*n*-butylétain. Le radical **4-39** pourrait alors se décomposer ou mener à la formation de produits secondaires. Puisque le radical **4-38** ne réagirait pas avec l'allyltri-*n*-butylétain, il n'y aurait aucune étape de propagation, ce qui expliquerait que le produit initial soit récupéré dans une grande proportion.

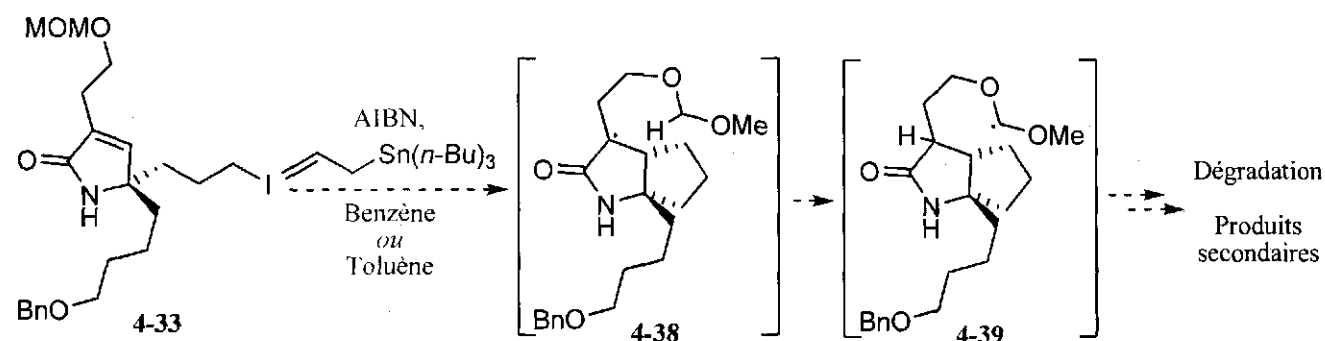


Schéma 4-14.

Afin de vérifier cette hypothèse, le groupement MOM du composé **4-33** a été clivé, nous permettant d'isoler le composé **4-40** (schéma 4-15). Lorsque celui-ci a été traité dans les conditions de cascade radicalaire, le produit désiré **4-41** n'a pas été observé. Par contre, de manière assez surprenante, c'est plutôt le produit bicyclique **4-42** qui a été formé. Il est difficile d'imaginer comment ce produit pourrait être issu d'une voie radicalaire. Nous pensons donc que celui-ci est issu d'une voie ionique potentiellement catalysée par une impureté présente dans le produit de départ mais nous ne sommes pas en mesure de spéculer davantage.

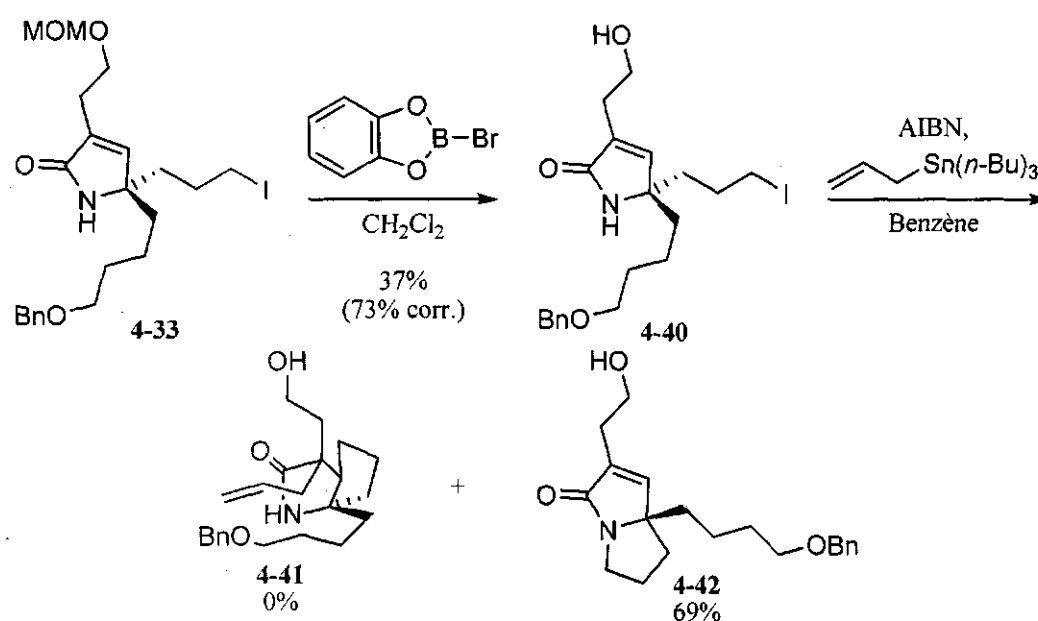


Schéma 4-15.

C'est à ce point que ce sont arrêtés nos efforts dans cette séquence synthétique, étant à court de matériel pour poursuivre nos travaux. Les résultats préliminaires prometteurs au niveau de la cascade de cyclisation / allylation obtenus sur le système modèle n'ont pu être transposés sur les composés aux chaînes latérales plus complexes 4-28, 4-33 et 4-40 mais la raison de cet échec demeure obscure.

4.5. Projets futurs

Dans un premier temps, il serait souhaitable de revisiter la synthèse du buta-2,3-diénylstannane. Il y a, à ce jour, un trou dans la littérature sur l'utilisation de ce réactif en chimie radicalaire. Nous sommes convaincus du potentiel de ce réactif, mais une voie de synthèse efficace et reproductible devra être mise au point. Une approche qui mériterait d'être explorée est présentée au schéma 4-16. Le bromure 4-45 a déjà été préparé par Molander en deux étapes à partir du chloroalcool 4-43.¹⁰⁰ Il ne suffirait alors que d'une étape pour former le buta-2,3-diénylstannane.

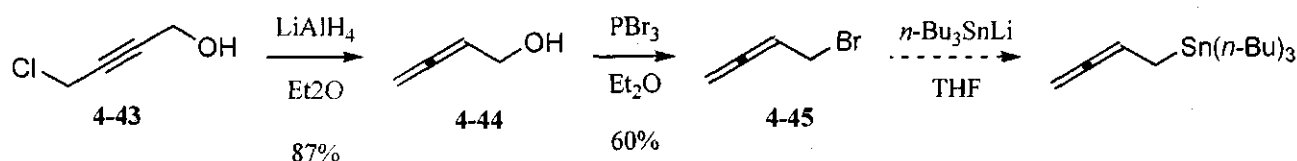


Schéma 4-16.

Avec le buta-2,3-diénylstannane en main, la cascade radicalaire serait tentée sur le composé modèle **4-21**, puis sur le système menant à la daphniphylline.

Toutefois, avant de passer au système menant à la daphniphylline, il serait important d'identifier la source du problème lors des essais de cascades de cyclisation / allylation radicalaire. En effet, la plupart de ces essais ont été faits sur petite échelle (<100 mg) et n'ont pu être répétés. Il serait nécessaire de réessayer ces réactions sur une échelle supérieure et de voir si l'utilisation de l'ACCN comme initiateur radicalaire serait plus efficace.

Lorsque des conditions optimales auront été trouvées pour la cascade de cyclisation / diénylation radicalaire pour transformer le composé **4-1** en **4-5**, le diène présent sur la molécule **4-5** subira une séquence d'hydroboration-oxydation sélective sur la double liaison la moins encombrée (schéma 4-17). Ce type de sélectivité a été bien documenté par Brown.¹⁰¹ Une séquence d'homologation suivie d'une oxydation permettra d'accéder à l'aldéhyde **4-47** qui subira une oléfination de Wittig pour mener à l'allylsilane **4-48**. Celui-ci pourra ensuite cycliser dans les conditions de Vilsmeier-Haack décrite par Bélanger.⁷⁴ Les cyclisations de type 6-*exo* possèdent de nombreux précédents et donnent généralement de bons rendements. Le groupement benzyle du composé **4-13** sera alors clivé et l'alcool ainsi libéré sera oxydé, résultant en l'énamine **4-49** après condensation de l'aldéhyde sur l'amine. L'énamine pourra alors agir comme nucléophile dans une cyclisation de type cationique, ce qui complèterait la synthèse du cœur de la daphniphylline **4-50**.

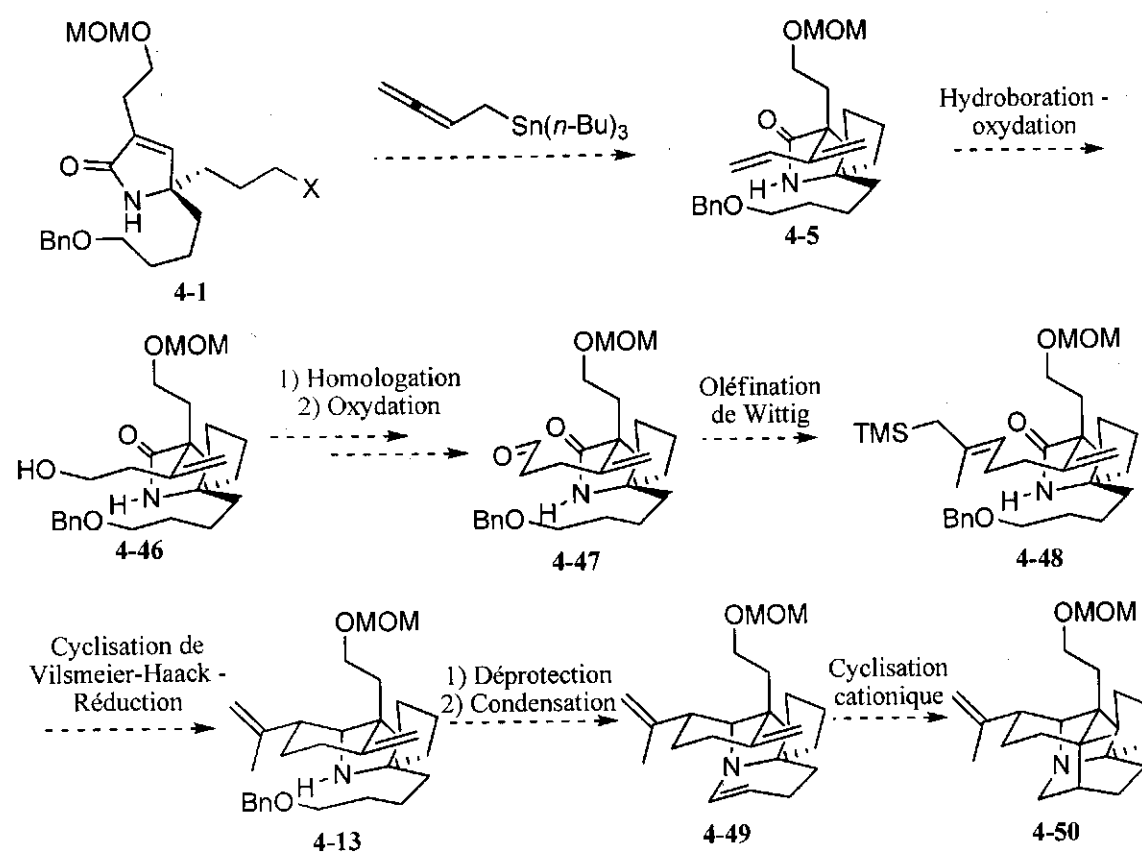


Schéma 4-17.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Une voie de synthèse hautement énantiosélective menant à l'isocyanate **1-24** dans un bon rendement a été mise au point et a constitué la porte d'entrée vers les substrats modèles de métathèse **1-25**, **1-26** et **1-35**. Les résultats des études de RCM sur ces substrats ont mis en évidence la nécessité de mettre en application la stratégie de métathèse à relais. Celle-ci a dû être optimisée par l'incorporation d'un méthyle en position terminale de la chaîne de relais mais a finalement donné un excellent rendement (91%) en produit de métathèse **1-28** à partir du substrat modèle **1-58**.

Les conditions de métathèse à relais optimisées sur le système modèle ont été appliquées au substrat menant à la daphniphylline **2-1**, ce qui a résulté en un rendement satisfaisant de 70% en produit de cyclisation **2-2**. Une étude modèle sur l'énamide **2-28** a permis de mettre au point une stratégie de cyclopropanation par un diazoacétate suivie d'une fragmentation radicalaire efficace. Cette séquence a été appliquée avec succès à l'énamide **2-3** menant à la daphniphylline pour donner le précurseur de biscyclisation radicalaire **2-5**. Nos efforts sur le développement d'une voie alternative vers le composé **2-5** impliquant une méthodologie d'iodoéthérification suivie d'une cyclisation radicalaire se sont soldés par l'obtention d'un composé ne possédant pas la bonne stéréochimie relative.

Nos essais initiaux de biscyclisation radicalaire sur le substrat **2-5** se sont soldés par l'obtention du produit **3-31** n'ayant cyclisé qu'une seule fois, le radical intermédiaire ayant subi une réduction prématurée. Des efforts pour préparer un précurseur de biscyclisation plus rigide via une cyclisation de Vilsmeier-Haack 8-*endo* n'ont pas été couronnés de succès et ont donc été abandonnés. L'exploitation de la fragmentation radicalaire du vinylcyclopropane **3-77** a permis d'obtenir un nouveau précurseur de biscyclisation radicalaire incorporant un fragment allylstannane **3-105**. Toutefois, nos efforts de biscyclisation radicalaire se sont avérés infructueux. Toutefois, le dérivé cristallin **3-116** a pu être obtenu, ce qui a confirmé que la bonne stéréochimie était obtenue lors de l'étape de cyclopropanation.

La synthèse du composé modèle **4-21** a été complétée de façon expéditive, ce qui a permis d'entreprendre une étude exploratoire sur une cyclisation radicalaire suivie du piégeage du radical intermédiaire par un allylétain. Nos efforts en ce sens nous ont permis d'obtenir un rendement de 55% en produit **4-22** issu de cette cascade. Nos succès sur le composé modèle n'ont toutefois pas pu être

transposés sur les substrats menant à la daphniphylline **4-28**, **4-33** et **4-40**. La cascade de cyclisation radicalaire / diénylation intermoléculaire n'a pu être étudiée vu l'échec rencontré dans la préparation du buta-2,3-diénylstannane. Une voie de synthèse alternative a toutefois été proposée.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau PE-1 suivant.

Tableau PE-1. Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Acétonitrile	Hydruure de calcium
Anhydride trifluorométhanesulfonique	P ₂ O ₅
Benzène	LiAlH ₄
Dichloroéthane	Hydruure de calcium
Dichlorométhane	Hydruure de calcium
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydruure de calcium
<i>N,N,N</i> -Diisopropyléthylamine	Hydruure de calcium
<i>N,N</i> -Diméthylformamide	MgSO ₄ et tamis moléculaire 4 Å
Diméthylsulfoxyde	Hydruure de calcium
Éther diéthylique	Sodium, benzophénone
Méthanol	Hydruure de calcium
<i>i</i> -Propanol	Tamis moléculaire 4 Å
Pyridine	Hydruure de calcium
Oxychlorure de phosphore	Sodium
Tétrahydrofurane	Potassium, benzophénone
<i>N,N,N</i> -triéthylamine	Hydruure de calcium
Toluène	Hydruure de calcium

Les produits connus **I-69**²¹, **1-54**⁴³, **1-55**⁴⁴, **2-10**⁵², **2-47**⁶⁰, **3-44**⁷⁵, **3-72**⁸², **3-76**⁸³, **3-82**⁸⁵, **3-90**⁸⁷, **4-14**⁹⁵ et le Rh_2OPiv_4 ⁶² ont été préparés selon les procédures rapportées. Les autres réactifs commercialement disponibles ont été utilisés tels quels sans purification subséquente. Les alkylthiens commerciaux ont été titrés par la méthode de Kofron et Baclawski.¹⁰² Les réactifs de Grignard commerciaux ont été titrés par la méthode de Love et Jones.¹⁰³ Le tamis moléculaire 4 Å a été séché à l'étuve pendant un minimum de 24 h à une température de 120 °C avant utilisation. Les chromatographies sur couche mince analytiques ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (Silicycle Siliaplate, 250 µm, F-254). Les chromatographies sur couche mince préparatives ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (Silicycle Siliaplate, 1000 µm, F-254). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de KMnO_4 ou dans une solution de vaniline, suivi d'un chauffage. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice (Zeochem Siliagel, Zeoprep 60 ECO 40-63 µm).

Le calcul des excès diastéréoisomériques et énantiomériques ont été effectués par chromatographie en phase gazeuse (CPG) sur un appareil Agilent 6850 serie II en utilisant une colonne capillaire DB-5MS, 30 m x 0.25 mm x 1 µm.

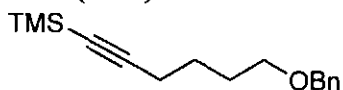
Les spectres infrarouge ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de NaCl, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{13}C , DEPT) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300. L'étalon interne est le chloroforme (7,26 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,0 ppm) pour la résonance des carbones. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2F.

Les pouvoirs rotatoires spécifiques ($[\alpha]_D^{20}$) ont été calculés par la formule suivante ($[\alpha]_D = \alpha / (l \times c)$) (où : α = angle de rotation observé (°), l = longueur de la cellule utilisée (dm), c = concentration de l'échantillon (g / 100 mL)) à partir de la moyenne de dix lectures de α obtenues à 20.0 °C sur un polarimètre Perkin Elmer 343 et sont rapportés avec la concentration et le solvant.

Les analyses de diffraction de rayons-X ont été effectuées sur un diffractomètre automatique Enraf-Nonius CAD-4 avec les spécifications indiquées pour les composés individuels. Le programme DIFRAC a été utilisé pour centrer, indexer et faire l'acquisition des données.

Modes opératoires

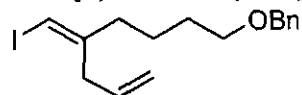
(6-(Benzyloxy)hex-1-ynyl)triméthylsilane (1-10)



De l'hydrure de sodium (60% dans l'huile minérale, 14.8 g, 370 mmol) a été ajouté par portion à une solution de 5-hexyn-1-ol **1-6** (30.0 g, 306 mmol) dans le THF (600 mL) à 0 °C. La suspension résultante a été agitée pendant 1.5 h à température ambiante. Après avoir refroidi le mélange réactionnel à 0 °C, du bromure de benzyle (44.0 mL, 370 mmol) et de l'iodure de tétrabutylammonium (1.13 g, 3.06 mmol) ont été ajoutés successivement et le mélange réactionnel a été agité pendant 3 h. Le mélange réactionnel a ensuite été versé dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (500 mL) et extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 300 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite pour donner 60.5 g de 6-(benzyloxy)hex-1-yne **1-10** brut utilisé immédiatement dans l'étape suivante.

Le 6-(benzyloxy)hex-1-yne **1-10** brut a été dissous dans le THF (600 mL) et refroidi à 0 °C avant d'ajouter goutte à goutte du *n*-butyllithium (2.5 M dans l'hexane, 147 mL, 368 mmol). La solution a été agitée à 0 °C pendant 1 h avant d'ajouter du chlorotriméthylsilane (50.0 mL, 395 mmol). Le mélange réactionnel a ensuite été agité à température ambiante pendant 2 h avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (500 mL) et extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 300 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (500 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (2:98). Une huile incolore (72.4 g, 91% sur 2 étapes) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.29 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.50 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.26 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 0.15 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 138.6 (s), 128.4 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 107.3 (s), 84.6 (s), 72.9 (t), 69.8 (t), 28.9 (t), 25.4 (t), 19.7 (t), 0.3 (q). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3066, 3031, 2956, 2860, 2173, 1456, 1253, 1112, 842. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 259 ([M-H]⁺, 15), 91 (100), 74 (51). **SMHR** calculée pour C₁₆H₂₃OSi ([M-H]⁺): 259.1518, trouvée: 259.1523.

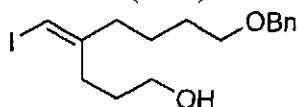
(Z)-((5-(Iodométhylène)oct-7-ényloxy)méthyl)benzène (1-12)



Du *i*-PrMgCl (2.0 M dans l'éther diéthylique, 192 mL, 384 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de **1-10** (25.0 g, 96.0 mmol), de bromure d'allyle (12.4 mL, 143 mmol) et de Ti(*Oi*-Pr)₄ (42.3 mL, 143 mmol) dans l'éther diéthylique (380 mL) à -42 °C. La solution résultante a été agitée à -42 °C pendant 3 h avant d'ajouter une solution de I₂ (68.8 g, 284 mmol) dans l'éther diéthylique (380 mL). L'agitation a été poursuivie pendant 2 h à -42 °C. Le mélange réactionnel a ensuite été versé dans une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃ (200 mL). Le précipité blanc a été enlevé par filtration sur un bouchon de Célite®. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 200 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃ (300 mL) puis avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (300 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Une huile jaune pâle (48.7 g) correspondant au produit **1-11** brut a été obtenue et utilisée immédiatement dans la prochaine étape.

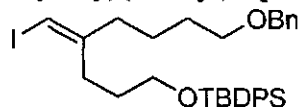
Du fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le THF, 115 mL, 115 mmol) a été ajouté à une solution du produit **1-11** brut (48.7 g) dans le THF (320 mL) à 0 °C. La solution résultante a ensuite été agitée à température ambiante pendant 2 h. Le mélange réactionnel a ensuite été concentré sous pression réduite jusqu'à environ 1/3 du volume initial avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (100 mL) et extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 100 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (200 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'hexanes (30:70). Une huile incolore (28.7 g, 84% sur 2 étapes) a été obtenue. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38-7.28 (m, 5H), 5.95 (s, 1H), 5.72 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.3, 6.6 Hz), 5.10 (dd, 1H, *J* = 17.2, 1.5 Hz), 5.07 (dd, 1H, *J* = 10.3, 1.5 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.48 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.97 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.20 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.64-1.47 (m, 4H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 149.1 (s), 138.7 (s), 133.9 (d), 128.4 (d), 127.7 (d), 116.9 (t), 76.3 (d), 73.0 (t), 70.0 (t), 41.9 (t), 37.0 (t), 29.4 (t), 24.5 (t). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3062, 3028, 2939, 2860, 1450, 1107, 914. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 356 (*M*⁺, 1), 265 ([*M*-Bn]⁺, 86), 229 (87), 211 (86), 183 (40), 169 (84), 155 (70), 137 (80), 120 (79), 105 (100), 95 (87), 80 (85). **SMHR** calculée pour C₁₆H₂₂IO (*MH*⁺): 357.0715, trouvée: 357.0708.

(Z)-8-(Benzyloxy)-4-(iodométhylène)octan-1-ol (1-13)



Du cyclohexène (0.75 mL, 7.4 mmol) à été ajouté à du $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M dans le THF, 3.6 mL, 3.6 mmol) à 0 °C. La solution résultante a été agitée pendant 1 h à 0 °C. Une solution de **1-12** (640 mg, 1.82 mmol) dans le THF (5 mL) a ensuite été ajoutée et le mélange réactionnel a été agité pendant 18 h en le laissant graduellement se réchauffer jusqu'à température ambiante. De l'eau (5 mL) et du NaBO_3 tétrahydraté (1.7 g, 11 mmol) ont été ajoutés et le mélange biphasique résultant a été agité vigoureusement pendant 4 h. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (50 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30:70). Une huile incolore (675 mg, 100%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.38-7.28 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.65 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.46 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.22 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 1.73-1.50 (m, 7H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3585-3179 (large), 3062, 3028, 2929, 2860, 1450, 1068. **SMHR** (m/z , intensité relative) 375 (MH^+ , 18), 157 (98), 91 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{IO}_2$ (MH^+): 375.0821, trouvée: 375.0815.

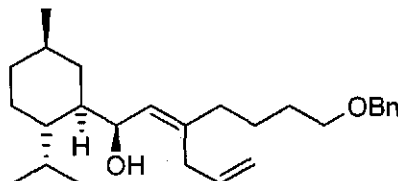
(Z)-(8-(Benzyloxy)-4-(iodométhylène)octyloxy)(*t*-butyl)diphénylsilane (1-14)



De l'imidazole (368 mg, 5.41 mmol) et du *t*-butylchlorodiphénylsilane (0.69 mL, 2.70 mmol) ont été ajoutés à une solution de **1-13** (675 mg, 1.80 mmol) dans le DMF (2 mL). La solution résultante a été agitée à température ambiante pendant 1 h. Le mélange réactionnel a été versé dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (20 mL) et extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (50 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (0:100 \rightarrow 5:95). Une huile incolore (990 mg, 90%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.72 (dd, 4H, $J = 7.3, 1.9$ Hz), 7.46-7.30 (m, 11H), 5.88 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.73 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.49 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.21 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.73-1.48 (m, 6H), 1.10 (s, 9H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3071, 3049, 2935, 2860, 1467, 1456, 1424, 1107. **SMBR** (m/z , intensité

relative) 630 (MNH_4^+ , 5), 339 (41), 313 (78), 298 (100), 272 (56), 272 (64), 255 (47), 216 (97), 196 (94), 121 (50), 91 (85). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NiO}_2\text{Si}$ (MNH_4^+): 630.2264, trouvée: 630.2255.

Alcool allylique majoritaire (1-17)

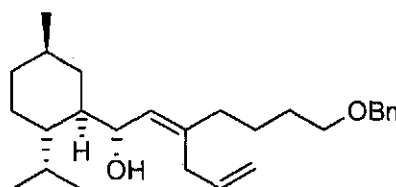


Du *n*-butyllithium (2.2 M dans l'hexane, 16.3 mL, 35.8 mmol) a été ajouté à une solution d'iodure vinylique **1-12** (14.1 g, 39.4 mmol) dans l'éther diéthylique (130 mL) à -78°C . La solution a été agitée à -78°C pendant 30 minutes puis 1 h à température ambiante. Le mélange réactionnel a ensuite été refroidi à nouveau à -78°C avant d'ajouter par canule une solution de *p*-menthane-3-carboxaldéhyde **I-69** (6.03 g, 35.8 mmol) dans l'éther diéthylique (65 mL). La solution résultante a été agitée 17 heures en la laissant se réchauffer graduellement jusqu'à température ambiante. Le mélange réactionnel a été versé dans une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (100 mL). Une solution aqueuse de HCl 1M a été ajoutée jusqu'à dissolution du précipité blanc. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 100 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (200 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (0:100 \rightarrow 20:80). Une huile incolore (11.7 g, 82%, 97% e.d. déterminé par CPG) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36-7.28 (m, 5H), 5.76 (ddt, 1H, $J = 16.8, 10.2, 6.4$ Hz), 5.44 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.05 (dd, 1H, $J = 16.8, 1.7$ Hz), 5.01 (dd, 1H, $J = 10.2, 1.7$ Hz), 4.69 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.51 (s, 2H), 3.49 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 2.82 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.04 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.81-1.49 (m, 8H), 1.31-1.28 (m, 4H), 1.06-0.88 (m, 2H), 0.95 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz), 0.91 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.78 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138.6 (s), 138.1 (s), 136.1 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 115.6 (t), 76.7 (s), 72.9 (t), 70.1 (t), 67.0 (d), 65.8 (s), 45.2 (d), 43.1 (d), 36.6 (t), 35.1 (t), 34.0 (t), 32.8 (d), 29.4 (t), 26.2 (d), 24.4 (t), 24.3 (t), 23.0 (q), 21.7 (q), 15.7 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3630-3255 (large), 3066, 3031, 2952, 2921, 2867, 1455, 1103. **SMBR** (m/z , intensité relative) 398 (M^+ , 3), 380 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 11), 259 (100), 151 (43), 107 (63), 92 (67), 83 (72). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_2$: 398.3185, trouvée: 398.3190. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -11.2 ($c = 0.82$, CHCl_3).

Procédure avec AlMe₃

Du *n*-butyllithium (1.70 M dans l'hexanes, 0.85 mL, 1.4 mmol) a été ajouté à une solution d'iodure vinylique **1-12** (515 mg, 1.44 mmol) dans l'éther diéthylique (15 mL) à -78 °C. La solution a été agitée à -78 °C pendant 30 minutes puis 1 h à température ambiante. La solution a été refroidie de nouveau à -78 °C avant d'ajouter lentement du AlMe₃ (2.0 M dans l'hexane, 2.16 mL, 4.32 mmol) suivi d'une solution de *p*-menthane-3-carboxaldéhyde **I-69** (180 mg, 1.07 mmol) dans l'éther diéthylique (15 mL). Le mélange réactionnel a été agité pendant 18 h en le laissant se réchauffer graduellement jusqu'à température ambiante. Le mélange réactionnel a ensuite été versé dans une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (5 mL). Une solution aqueuse de HCl 1M a été ajoutée jusqu'à dissolution du précipité blanc. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (200 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (0:100 → 20:80). Une huile incolore (990 mg, 50%, >99% e.d. déterminé par CPG) a été obtenue.

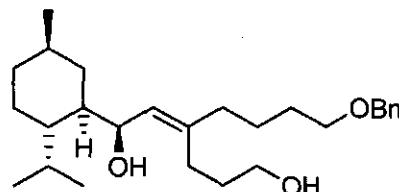
Alcool allylique minoritaire (**1-18**)



Huile incolore (2.52 g, 18%, 92% e.d. déterminé par CPG) obtenue comme produit minoritaire dans la procédure pour préparer l'alcool allylique **1-17**. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.28 (m, 5H), 5.78 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.1, 6.6 Hz), 5.43 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz), 5.07 (dd, 1H, *J* = 17.0, 1.7 Hz), 5.03 (dd, 1H, *J* = 10.1, 1.7 Hz), 4.60 (dd, 1H, *J* = 9.4, 4.4 Hz), 4.51 (s, 2H), 3.48 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.90 (qd, 2H, *J* = 15.0, 6.6 Hz), 2.05 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 1.94 (dq, 1H, *J* = 12.4, 2.5 Hz), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.73-1.47 (m, 7H), 1.34-1.26 (m, 3H), 1.04-0.72 (m, 3H), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz), 0.83 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz), 0.78 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 142.3 (s), 138.6 (s), 136.5 (d), 128.3 (d), 127.5 (d), 124.7 (d), 115.8 (t), 72.9 (t), 70.1 (t), 67.2 (d), 44.3 (d), 44.1 (d), 36.6 (t), 35.2 (t), 34.9 (t), 34.1 (t), 32.6 (d), 29.3 (t), 26.4 (d), 24.5 (t), 24.1 (t), 22.8 (q), 21.6 (q), 15.3 (q). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3560-3180 (large), 3075, 3031, 2939, 2864, 1455, 1103, 992. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 398 (M⁺, 2), 380 ([M-H₂O]⁺, 15), 259 (100), 241 (42), 181 (41), 167 (66), 151 (97), 139 (96), 131 (84), 107

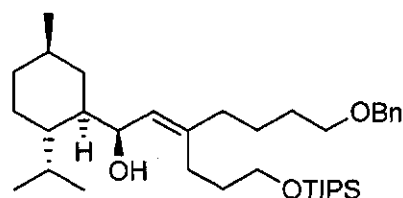
(85), 97 (85), 83 (80). **SMHR** calculée pour C₂₇H₄₂O₂: 398.3185, trouvée: 398.3190. $[\alpha]_D^{20}$ -8.2 (*c* = 1.11, CHCl₃).

Diol (1-19)



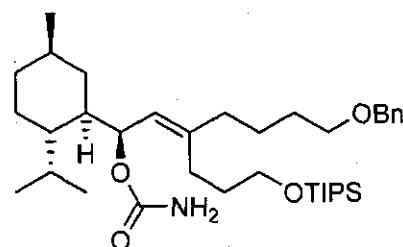
Du cyclohexène (71.5 mL, 706 mmol) a été ajouté à du BH₃•THF (1 M dans le THF, 353 mL, 353 mmol) à 0 °C. Cette solution a été agitée pendant 1 h à 0 °C avant d'ajouter une solution de **1-17** (35.2 g, 88.3 mmol) dans le THF (590 mL). L'agitation a été poursuivie 16 heures en laissant la température remonter graduellement jusqu'à température ambiante. De l'eau (590 mL) et du NaBO₃ tétrahydraté (163.2 g, 1061 mmol) ont été ajoutés et le mélange résultant a été agité vigoureusement pendant 4 h. Le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite jusqu'à environ un tiers du volume initial avant de séparer les phases. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 250 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (400 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80 → 40:60). Une huile incolore (36.8 g, 90%, 98% e.d. déterminé par CPG) a été obtenue. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.28 (m, 5H), 5.44 (d, 1H, 8.3 Hz), 4.69 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 4.51 (s, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.48 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.36 (dt, 1H, *J* = 13.2, 8.2 Hz), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 3H), 1.94-1.82 (m, 3H), 1.76-1.47 (m, 8H), 1.38-1.23 (m, 3H), 1.00-0.79 (m, 3H), 0.94 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 0.90 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.76 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 140.7 (s), 138.5 (s), 128.3 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 124.5 (d), 72.8 (t), 70.1 (t), 66.6 (d), 61.1 (t), 44.9 (d), 43.1 (d), 36.0 (t), 35.1 (t), 34.1 (t), 32.8 (d), 30.4 (t), 29.4 (t), 26.2 (d), 26.0 (t), 24.5 (t), 24.3 (t), 22.9 (q), 21.6 (q), 15.6 (q). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3588-3176 (large), 3029, 2926, 2867, 1454, 1366, 1104. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 416 (M⁺, 3), 399 ([M-OH]⁺, 4), 380 ([M-Bn]⁺, 12) 233 (87), 169 (85), 153 (43), 143 (86), 97 (100), 92 (81), 83 (78). **SMHR** calculée pour C₂₇H₄₄O₃: 416.3290, trouvée: 416.3283. $[\alpha]_D^{20}$ -23.9 (*c* = 1.14, CHCl₃).

Diol monoprotégé (1-20)



De l'imidazole (12.2 g, 179 mmol) et du chlorotri-*i*-propylsilane (20.8 mL, 97.0 mmol) ont été ajoutés à une solution de diol **1-19** (36.8 g, 88.3 mmol) dans le DMF (90 mL) à 0 °C. La solution résultante a été agitée 0 °C pendant 2 h. Le mélange réactionnel a ensuite été versé dans 1000 mL d'eau et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 200 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (500 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80). Une huile incolore (50.2 g, 99%, >99% e.d. déterminé par CPG) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.27 (m, 5H), 5.38 (d, 1H, 8.1 Hz), 4.68 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 4.51 (s, 2H), 3.66 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.48 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 3H), 1.74-1.46 (m, 9H), 1.36-1.22 (m, 4H), 1.15-1.00 (m, 5H), 1.06 (d, 18H, *J* = 2.8 Hz), 0.96-0.63 (m, 3H), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.77 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 140.6 (s), 138.6 (s), 128.3 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 124.8 (d), 72.9 (t), 70.2 (t), 66.7 (d), 63.2 (t), 45.0 (d), 43.1 (d), 36.4 (t), 35.1 (t), 33.9 (t), 32.8 (d), 31.9 (t), 29.5 (t), 26.7 (t), 26.2 (d), 24.6 (t), 24.3 (t), 22.9 (q), 21.6 (q), 18.0 (q), 15.6 (q), 12.0 (d). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3573-3294 (large), 3029, 2945, 2865, 1461, 1099, 876. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 555 ([M-OH]⁺, 1), 529 ([M-C₃H₇]⁺, 20), 433 (50), 259 (50), 151 (43), 91 (100), 83 (60). **SMHR** calculée pour C₂₇H₄₂O₂ ([M-C₃H₇]⁺): 529.4077, trouvée: 529.4064. [α]_D²⁰ -18.2 (*c* = 1.52, CHCl₃).

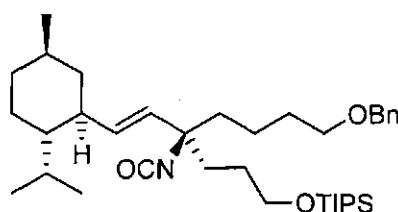
Carbamate allylique (1-22)



Du trichloroacétylisocyanate (15.7 mL, 132 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de diol monoprotégé **1-20** (50.2 g, 87.6 mmol) dans le THF (900 mL) à 0 °C. La solution a été agitée pendant 1 h à 0 °C. Le solvant a ensuite été évaporé sous pression réduite et le solide résultant a été dissous dans

un mélange de méthanol (900 mL) et d'eau (450 mL). Cette solution a été refroidie à 0 °C et du carbonate de potassium (36.3 g, 263 mmol) a été ajouté. Le mélange a été agité pendant 18 h le laissant se réchauffer graduellement jusqu'à température ambiante. Le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 300 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (400 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80). Une huile incolore (53.6 g, 99%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.25 (m, 5H), 5.60 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.2 Hz), 5.23 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 4.50 (s, 2H), 4.46 (br, 2H), 3.68 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.47 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.29-2.03 (m, 5H), 1.78-1.38 (m, 11H), 1.28-1.08 (m, 3H), 1.07-0.97 (m, 20H), 0.94-0.78 (m, 2H), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz), 0.76 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.0 (s), 142.7 (s), 138.6 (s), 128.3 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 122.7 (d), 72.8 (t), 71.6 (d), 70.2 (t), 63.5 (t), 44.3 (d), 43.2 (d), 36.4 (t), 35.5 (t), 35.0 (t), 32.7 (d), 32.0 (t), 29.4 (t), 27.1 (t), 26.2 (d), 24.4 (t), 24.1 (t), 22.8 (q), 21.6 (q), 18.1 (q), 15.5 (q), 12.0 (d). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3505-3175 (large), 3030, 2943, 2865, 1725, 1459, 1365, 1102. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 572 ([M-C₃H₇]⁺, 1), 408 (57), 356 (55), 174 (80), 131 (64), 91 (100), 75 (79). **SMHR** calculée pour C₃₄H₅₈NO₄Si ([M-C₃H₇]⁺): 572.4135, trouvée: 572.4139. [α]_D²⁰ -12.5 (*c* = 0.91, CHCl₃).

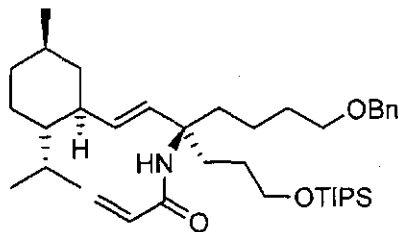
Isocyanate (1-24)



De la triéthylamine (36.4 mL, 261 mmol) et de l'anhydride trifluoroacétique (12.1 mL, 87.0 mmol) ont été successivement ajoutés à une solution de carbamate allylique **1-22** (53.6 g, 87.0 mmol) dans le dichlorométhane (580 mL) à 0 °C. La solution a été agitée pendant 15 minutes à 0 °C avant de la verser dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (300 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 300 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (400 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (5:95). Une huile incolore (47.0 g,

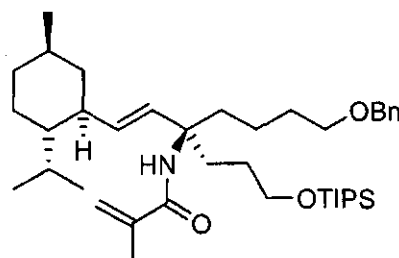
90%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.38-7.25 (m, 5H), 5.42 (dd, 1H, $J = 15.3$, 9.1 Hz), 5.17 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz), 4.50 (s, 2H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.46 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.96-1.17 (m, 15H), 1.16-0.99 (m, 23H), 0.95-0.82 (m, 3H), 0.86 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.68 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138.6 (s), 135.0 (d), 131.4 (d), 128.3 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 122.2 (s), 72.9 (t), 70.1 (t), 65.0 (s), 63.1 (t), 47.1 (d), 44.6 (d), 43.4 (t), 42.3 (t), 38.8 (t), 35.1 (t), 32.5 (d), 29.7 (t), 28.2 (d), 27.8 (t), 24.0 (t), 22.6 (q), 21.4 (q), 20.8 (t), 18.0 (q), 15.1 (q), 11.9 (d). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3044, 2946, 2866, 2263, 1457, 1105. **SMBR** (m/z , intensité relative) 554 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 22), 421 (12), 91 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{NO}_3\text{Si}$ ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$): 554.4029, trouvée: 554.4041. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -31.6 ($c = 1.29$, CHCl_3).

Acrylamide (1-25)



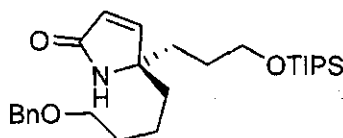
Du bromure de vinylmagnésium (1.0 M dans le THF, 0.42 mL, 0.42 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution d'isocyanate **1-24** (207 mg, 0.34 mmol) dans le THF (2.3 mL) à 0 °C. La solution résultante a été agitée pendant 2 h à 0 °C avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (15 mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 15 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (30 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (15:85). Une huile incolore (140 mg, 65%) a été obtenue. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.33-7.24 (m, 5H), 6.21 (dd, 1H, $J = 16.5$, 1.7 Hz), 6.06 (dd, 1H, $J = 16.5$, 9.9 Hz), 5.57 (dd, 1H, $J = 9.9$, 1.7 Hz), 5.36 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 5.38 (s, 1H), 5.17 (dd, 1H, $J = 15.9$, 8.8 Hz), 4.48 (s, 2H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.44 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.27-2.05 (m, 2H), 1.98-1.17 (m, 16H), 1.13-0.95 (m, 21H), 0.92-0.80 (m, 2H), 0.86 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.69 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3379-3211 (large), 3022, 2946, 2865, 1660, 1549, 1457, 1103. **SMHR** (m/z , intensité relative) 625 (M^+ , 5), 582 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 57), 91 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{67}\text{NO}_3\text{Si}$: 625.4890, trouvée: 625.4878. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -26.8 ($c = 1.14$, CHCl_3).

Méthacrylamide (1-26)



Du bromure d'*i*-propénylmagnésium (0.50 M dans le THF, 1.40 mL, 0.70 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution d'isocyanate **1-24** (348 mg, 0.58 mmol) dans le THF (5 mL) à 0 °C. La solution résultante a été agitée pendant 2 h à 0 °C avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (20 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (30 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (15:85). Une huile incolore (351 mg, 94%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36-7.24 (m, 5H), 5.62 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.35 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 5.26 (s, 1H), 5.17 (dd, 1H, *J* = 15.9, 8.8 Hz), 4.48 (s, 2H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.44 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.13 (qd, 2H, *J* = 12.6, 5.1 Hz), 1.98-1.55 (m, 9H), 1.93 (s, 3H), 1.51-1.20 (m, 5H), 1.13-0.96 (m, 23H), 0.97-0.80 (m, 2H), 0.86 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz), 0.69 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3474-3266 (large), 3027, 2944, 2865, 1677, 1629, 1497, 1454, 1103. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 639 (M⁺, 13), 596 ([M-C₃H₇]⁺, 100), 476 (36), 91 (70). **SMHR** calculée pour C₄₀H₆₉NO₃Si: 639.5046, trouvée: 639.5058. [α]_D²⁰ -20.6 (*c* = 0.81, CHCl₃).

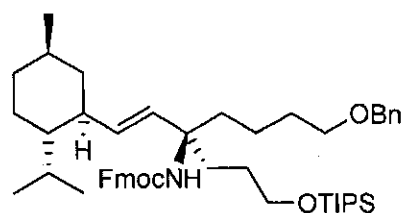
Pyrrolone (1-27)



L'acrylamide **1-25** (40 mg, 0.064 mmol) a été dissous dans du toluène (13 mL) et de l'argon a été bullé dans cette solution pendant 15 minutes. La solution a été portée à reflux puis refroidie à température ambiante. Du catalyseur de Grubbs de seconde génération (5.5 mg, 0.0065 mol) a ensuite été ajouté à la solution. La solution résultante a été portée à reflux pendant 2 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (70:30). Une huile brunâtre (19.5 mg, 66%) a été obtenue. **RMN ¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.34-7.28 (m, 5H), 6.88 (d, 1H, 6.1 Hz), 6.01 (d,

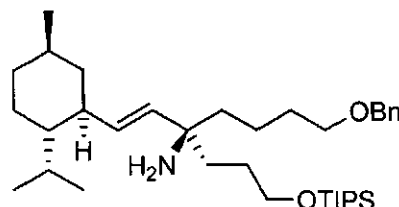
1H, $J = 6.1$ Hz), 5.86 (br, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.43 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.76-1.06 (m, 13H), 1.06 (d, 18H, $J = 3.9$ Hz). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 173.1 (s), 154.6 (d), 138.4 (s), 128.3 (d), 128.3 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 126.3 (d), 73.0 (t), 68.8 (t), 67.2 (s), 63.0 (t), 37.0 (t), 33.7 (t), 29.9 (t), 27.2 (t), 20.7 (t), 18.0 (q), 11.9 (d). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3375-3141 (large), 3062, 3035, 2941, 2865, 1694, 1461, 1099. **SMBR** (m/z , intensité relative) 416 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 100), 91 (40). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$): 416.2621, trouvée: 416.2607. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -6.9 ($c = 0.57$, CHCl_3).

Carbamate (1-33)



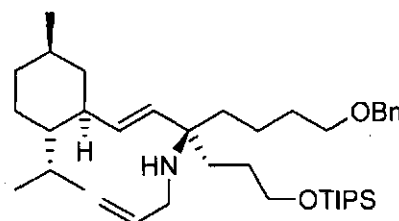
Du $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Bu})_4$ (6.00 mL, 15.7 mmol) a été ajouté à une solution d'isocyanate **1-24** (47.0 g, 78.6 mmol) et de 9-fluorèneméthanol (22.4 g, 114 mmol) dans le benzène (520 mL). La solution a été agitée à reflux pendant 3 h avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (500 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 200 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (30 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (15:85). Une huile incolore (59.3 g, 95%) a été obtenue. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.76 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.33-7.24 (m, 7H), 5.35-5.15 (m, 2H), 4.75 (br, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.34 (br, 2H), 4.21 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.64 (br, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 1.91-1.21 (m, 16H), 1.19-0.97 (m, 22H), 0.95-0.80 (m, 2H), 0.85 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz), 0.68 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.3 (s), 144.1 (s), 141.3 (s), 138.7 (s), 133.8 (d), 133.2 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 127.0 (d), 125.0 (d), 119.9 (d), 72.9 (t), 70.3 (t), 65.9 (t), 63.5 (t), 58.8 (s), 47.5 (d), 47.2 (d), 45.1 (d), 43.5 (t), 37.6 (t), 35.2 (t), 33.7 (t), 32.5 (d), 31.6 (t), 29.9 (t), 28.2 (d), 27.4 (t), 24.0 (t), 22.7 (t), 22.6 (q), 21.5 (q), 20.3 (t), 18.1 (q), 15.2 (q), 14.1 (q), 12.0 (d). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3472-3275 (large), 3065, 3032, 2944, 2865, 1731, 1496, 1451, 1103. **SMBR** (m/z , intensité relative) 750 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 4), 408 (100), 356 (95), 178 (92), 91 (92). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{NO}_4\text{Si}$ ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$): 750.4917, trouvée: 750.4924. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -26.2 ($c = 0.71$, CHCl_3).

Amine allylique (1-34)



De la pipéridine (22.2 mL, 224 mmol) a été ajoutée à une solution de carbamate **1-33** (59.3 g, 74.7 mmol) dans le DMF (250 mL) et le dichlorométhane (250 mL). La solution résultante a été agitée pendant 17 h à température ambiante avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (1000 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 200 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (500 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80) sur la silice saturée en triéthylamine. Une huile incolore (38.0 g, 89%) a été obtenue. **RMN ^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39-7.25 (m, 5H), 5.36-5.18 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 3.48-3.42 (m, 2H), 1.97-1.21 (m, 18H), 1.11-0.94 (m, 23H), 0.91-0.78 (m, 2H), 0.85 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.84 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.68 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138.6 (s), 136.8 (d), 132.5 (d), 128.3 (d), 127.6 (d), 127.4 (d), 72.8 (t), 70.3 (t), 63.8 (t), 55.1 (s), 47.2 (d), 44.8 (d), 43.7 (t), 42.2 (t), 38.4 (t), 35.2 (t), 32.5 (d), 30.3 (t), 28.0 (d), 27.5 (t), 24.0 (t), 22.6 (q), 21.4 (q), 20.4 (t), 18.0 (q), 15.1 (q), 11.9 (d). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3032, 2944, 2865, 1457, 1104. **SMBR** (m/z , intensité relative) 571 (M^+ , 2), 528. ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 10), 409 (100), 356 (65), 91 (68). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{65}\text{NO}_2\text{Si}$: 571.4784, trouvée: 571.4773. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -22.4 ($c = 1.21$, CHCl_3).

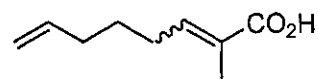
Amine alkylée (1-35)



Une solution d'amine **1-34** (161 mg, 0.28 mmol), de $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (45 mg, 0.27 mmol), et de tamis moléculaire 4Å (75 mg) dans le DMF (0.5 mL) a été agitée pendant 30 minutes avant d'ajouter du bromure d'allyle (30 μL , 0.35 mmol). La suspension résultante a été agitée à température ambiante pendant 48 h avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase organique a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (30 mL), séchées avec du sulfate de

magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (20:80). Une huile incolore (93 mg, 54%) a été obtenue. **RMN ¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.25 (m, 5H), 5.92 (ddt, 1H, $J = 16.8, 10.8, 5.8$ Hz), 5.26-5.15 (m, 2H), 5.14 (dd, 1H, $J = 16.8, 1.1$ Hz), 5.03 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 4.49 (s, 2H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.45 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.03 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 1.95-1.15 (m, 18H), 1.14-0.91 (m, 22H), 0.90-0.79 (m, 2H), 0.85 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz), 0.67 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3065, 3032, 2943, 2865, 1464, 1103. **SMBR** (m/z , intensité relative) 611 (M^+ , 2), 448 (100), 396 (97). **SMHR** calculée pour C₃₉H₆₉NO₂Si: 611.5097, trouvée: 611.5078. $[\alpha]_D^{20}$ -27.2 ($c = 0.37$, CHCl₃).

Acide diénoïque (1-44)



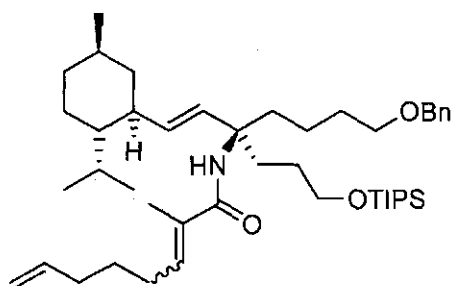
Du PCC (16.2 g, 75.2 mmol) a été ajouté à une suspension de 5-hexén-1-ol **1-40** (6.0 mL, 50 mmol), de tamis moléculaire 4 Å (7.5 g) et de Célite® (7.5 g) dans le dichlorométhane (100 mL). La suspension a été agitée à température ambiante pendant 16 h. Du charbon activé (15 g) a été ajouté et le mélange résultant a été filtré sur un bouchon de silice en éluant avec du dichlorométhane. L'aldéhyde **1-41** brut obtenu (4.40 g, 90%) a été utilisé tel quel immédiatement dans l'étape suivante.

Du 2-phosphonopropionate de triéthyle **1-42** (3.00 mL, 13.8 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une suspension de NaH (60% dans l'huile minérale, 555 mg, 13.9 mmol) dans le THF (50 mL) à 0 °C. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, une solution d'aldéhyde **1-41** brut (1.12 g, 11.4 mmol) dans le THF (50 mL) a été ajoutée goutte à goutte au mélange réactionnel à 0 °C. La solution résultante a été agitée à 0 °C pendant 1.5 h avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (100 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (100 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. L'ester **1-43** brut obtenu (1.75 g, 83%) a été utilisé tel quel immédiatement dans l'étape suivante.

Une solution de NaOH (351 mg, 8.78 mmol) dans l'eau (2 mL) et le MeOH (2 mL) a été ajoutée à une solution d'ester **1-43** brut (509 mg, 2.79 mmol) dans le THF (6 mL). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 48 h avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (50 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 25

mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (50 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90). Une huile incolore (415 mg, 72% sur 3 étapes) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 12.00 (br, 1H), 6.92 (td, 1H *J* = 7.4, 1.1 Hz), 5.80 (ddt, 1H, *J* = 16.5, 9.9, 6.6 Hz), 5.02 (dd, 1H, *J* = 16.5, 1.7 Hz), 4.98 (dd, 1H, *J* = 9.9, 1.7 Hz), 2.22 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz), 2.09 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.83 (s, 3H), 1.56 (quint, 2H, *J* = 7.4 Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3457-2252 (large), 3077, 2930, 2859, 2667, 2549, 1687, 1642, 1421, 1287. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 154 (*M*⁺, 8), 111 (100), 100 (40), 87 (46), 81 (65), 67 (100), 55 (95), 41 (72). **SMHR** calculée pour C₉H₁₄O₂: 154.0994, trouvée: 154.0990.

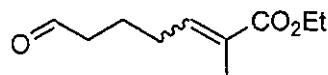
Méthacrylamide (1-45)



Une solution d'amine **1-34** (95 mg, 0.17 mmol) dans le dichlorométhane (1 mL) a été ajoutée goutte à goutte à une suspension d'acide diénoïque **1-44** (39 mg, 0.25 mmol), de DCC (53 mg, 0.26 mmol) et de DMAP (5.0 mg, 0.041 mmol) dans le dichlorométhane (2 mL) à 0 °C. La suspension blanche résultante a été agitée pendant 48 h en la laissant se réchauffer progressivement jusqu'à température ambiante avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée NH₄Cl (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 15 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (30 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (20:80). Une huile incolore (60 mg, 51%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36-7.24 (m, 5H), 6.24 (t, 1H *J* = 7.2 Hz), 5.80 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.5, 6.6 Hz), 5.52 (s, 1H), 5.36 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 5.17 (dd, 1H, *J* = 15.9, 9.8 Hz), 5.02 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.7 Hz), 4.98 (dd, 1H, *J* = 10.5, 1.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.43 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.21-2.04 (m, 6H), 1.99-1.15 (m, 16H), 1.81 (s, 3H), 1.13-0.95 (m, 22H), 0.92-0.79 (m, 3H), 0.86 (d, 6H, *J* = 7.2 Hz), 0.70 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3477-3265 (large), 3074, 3032, 2943, 2865, 1672, 1638, 1497, 1463, 1103. **SMBR** (*m/z*, intensité

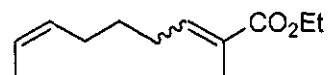
relative) 707 (M^+ , 12), 664 ($[M-C_3H_7]^+$, 100), 544 (48), 492 (42), 91 (66). **SMHR** calculée pour $C_{45}H_{77}NO_3Si$: 707.5672, trouvée: 707.5681. $[\alpha]_D^{20}$ -28.5 ($c = 0.66$, $CHCl_3$).

Aldéhyde (1-55b)



Du PCC (59.5 g, 276 mmol) a été lentement ajouté à une suspension d'alcool **1-55** (851 mg, 4.59 mmol), de tamis moléculaire 4 Å (700 mg) et de Célite® (700 mg) dans le dichlorométhane (9 mL) à 0 °C. La suspension a été agitée pendant 3 h à température ambiante avant d'être filtrée sur un bouchon de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80). Une huile incolore (660 mg, 78%) a été obtenue. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.78-9.77 (m, 1H), 6.71 (td, 1H $J = 7.3$, 1.4 Hz), 4.19 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.48 (td, 2H, $J = 7.1$ Hz, 1.1 Hz), 2.22 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.82 (s, 3H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2982, 2938, 2722, 1708, 1649, 1259. **SMBR** (m/z , intensité relative) 184 (M^+ , 10), 141 (55), 138 ($[M-EtOH]^+$, 85), 112 (100), 95 (70), 83 (55). **SMHR** calculée pour $C_{10}H_{16}O_3$: 184.1099, trouvée: 184.1103.

Ester α,β -insaturé (1-56)



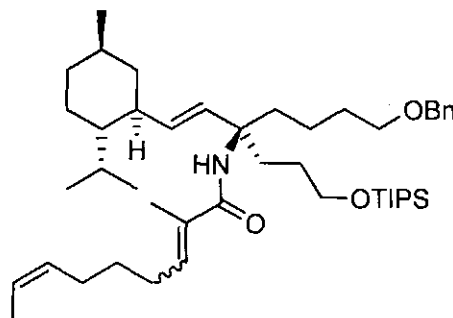
Du n -BuLi (2.36 M dans l'hexane, 1.7 mL, 4.0 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une suspension d'iodure d'éthyltriphenyl phosphonium (1.69 g, 4.04 mmol) dans le THF (11 mL) à 0 °C. Après 15 minutes d'agitation à 0 °C, une solution d'aldéhyde **1-55b** (610 mg, 3.33 mmol) dans le THF (8 mL) a été ajoutée goutte à goutte au mélange réactionnel à -78 °C. La solution résultante a été agitée pendant 18 h en la laissant graduellement se réchauffer jusqu'à température ambiante avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (50 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 15 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (30 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut (660 mg, 100%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune et a été utilisé tel quel dans l'étape suivante. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.76 (td, 1H $J = 7.4$, 1.7 Hz), 5.52-5.32 (m, 2H), 4.18 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.18 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.06 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.82 (s, 3H), 1.65-1.59 (m, 3H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3013, 2981, 2933, 2861, 1712, 1650, 1261. **SMBR** (m/z , intensité relative) 196 (M^+ , 40), 151 (55), 135 (55), 128 (60), 112 (75), 95 (80), 81 (65), 67 (100). **SMHR** calculée pour $C_{12}H_{20}O_2$: 196.1463, trouvée: 196.1467.

Acide diénoïque (1-57)



Une solution de NaOH (101 mg, 2.53 mmol) dans l'eau (1 mL) et le MeOH (1 mL) a été ajoutée à une solution d'ester α,β -insaturé **1-56** (163 mg, 0.83 mmol) dans le THF (3 mL). La solution résultante a été agitée à température ambiante pendant 24 h avant d'être versée dans une solution aqueuse de HCl 1M (20 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (30 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90). Une huile incolore (115 mg, 83% sur 2 étapes) a été obtenue. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 12.30 (br, 1H), 6.92 (td, 1H $J = 6.7, 1.3$ Hz), 5.54-5.32 (m, 2H), 2.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.08 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.83 (s, 3H), 1.60 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.52 (quint, 2H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3433-2304 (large), 3017, 2932, 2859, 2666, 2549, 1687, 1643, 1422, 1289. **SMBR** (m/z , intensité relative) 168 (M^+ , 32), 112 (95), 100 (83), 95 (85), 82 (100). **SMHR** calculée pour C₁₀H₁₆O₂: 168.1150, trouvée: 168.1154.

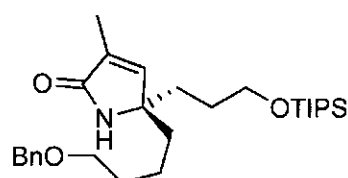
Méthacrylamide (1-58)



De l'acide diénoïque **1-57** (35 mg, 0.21 mmol), du EDCI (72 mg, 0.37 mmol) et du HOBt (27 mg, 0.20 mmol) ont été ajoutés à une solution d'amine **1-34** (103 mg, 0.18 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL). La solution a été agitée pendant 24 h avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 15 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (30 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (10:90). Une huile incolore (93 mg, 72%) a été obtenue. **RMN ¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33-7.24 (m, 5H), 6.23 (t, 1H $J = 7.4$ Hz), 5.52 (s, 1H), 5.46-5.41 (m, 2H), 5.35

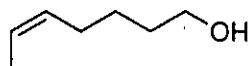
(d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 5.16 (dd, 1H, $J = 15.9, 8.8$ Hz), 4.47 (s, 2H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.43 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.20-2.00 (m, 6H), 1.99-1.22 (m, 20H), 1.81 (s, 3H), 1.12-0.96 (m, 22H), 0.92-0.79 (m, 2H), 0.86 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz), 0.70 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3458-3261 (large), 3017, 2943, 2865, 1672, 1638, 1496, 1455, 1103. **SMBR** (m/z , intensité relative) 721 (M^+ , 10), 678 ($[M-C_3H_7]^+$, 100), 558 (48), 91 (78). **SMHR** calculée pour $C_{46}H_{79}NO_3Si$: 721.5829, trouvée: 721.5834. $[\alpha]_D^{20}$ -23.9 ($c = 1.12$, $CHCl_3$).

Pyrrolone (1-28)



De l'argon a été bullé dans une solution de méthacrylamide **1-58** (22.9 mg, 0.032 mmol) dans le toluène (13 mL) pendant 15 minutes. Cette solution a été ajoutée sur 30 minutes à une solution de catalyseur de Grubbs de seconde génération **I-81** (2.7 mg, 0.0032 mmol) dans le toluène (6.5 mL) à reflux. L'agitation à reflux a été poursuivie pendant 30 minutes avant d'évaporer le solvant sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60). Une huile brunâtre (13.6 mg, 91%) a été obtenue. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.37-7.25 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.63 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.42 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.86 (s, 3H), 1.70-1.18 (m, 11H), 1.10-0.99 (m, 20H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 173.7 (s), 147.0 (d), 138.4 (s), 133.8 (s), 128.4 (d), 127.7 (d), 127.5 (d), 72.9 (t), 69.9 (t), 64.1 (s), 63.2 (t), 37.4 (t), 33.9 (t), 29.9 (t), 27.4 (t), 20.7 (t), 18.0 (q), 11.9 (d), 10.7 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3375-3132 (large), 3061, 3032, 2942, 2865, 1694, 1103. **SMBR** (m/z , intensité relative) 473 (M^+ , 1), 430 ($[M-C_3H_7]^+$, 100), 91 (17). **SMHR** calculée pour $C_{28}H_{47}NO_3Si$: 473.3325, trouvée: 473.3317. $[\alpha]_D^{20}$ -7.1 ($c = 1.34$, $CHCl_3$).

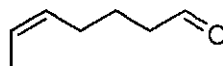
(Z)-Hept-5-én-1-ol (2-17)



Du n -BuLi (2.2 M dans l'hexane, 240 mL, 528 mmol) a été ajouté à une suspension de bromure d'éthyltriphenylphosphonium (195 g, 525 mmol) dans le THF (1000 mL) à 0 °C. La solution a été agitée à 0 °C pendant 90 minutes avant d'ajouter une solution de lactol **1-54** (24.3 g, 238 mmol) dans le THF (250 mL). Le mélange résultant a été agité pendant 2 h à température ambiante puis concentré sous pression réduite avant d'être élué sur un bouchon de silice avec de l'éther diéthylique. Le solvant a

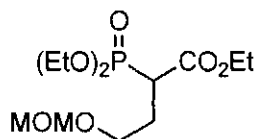
été évaporé et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (40:60). Une huile incolore (25.2 g, 93%) spectroscopiquement identique au produit rapporté a été obtenue.¹⁰⁴ **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.47-5.33 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 6H), 1.47-1.37 (m, 2H).

(Z)-Hept-5-énal (2-18)



Du PCC (59.5 g, 276 mmol) a été lentement ajouté à une suspension de (Z)-hept-5-én-1-ol **2-17** (23.4 g, 205 mmol), de tamis moléculaire 4Å (30 g) et de Célite® (30 g) dans le dichlorométhane (510 mL) à 0 °C. La suspension a été agitée 3 h à température ambiante avant d'être filtrée sur un bouchon de Florisil en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (5:95). Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit brut a été purifié par distillation sous pression réduite (P = 5-6 Torr, p.é. 25-27 °C) pour donner une huile incolore (14.4 g, 63%) spectroscopiquement identique au produit rapporté.¹⁰⁵ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.78-9.76 (m, 1H), 5.55-5.30 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.75-1.57 (m, 5H).

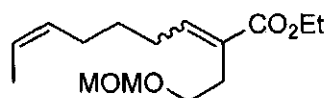
Phosphonoacétate (2-21)



Du NaH (60% dans l'huile minérale, 3.05 g, 76.2 mmol) a été ajouté à une solution de phosphonoacétate de triéthyle **2-19** (17.0 g, 76.0 mmol) dans le diméthoxyéthane (100 mL) à 0 °C. La solution résultante a été agitée à 0 °C pendant 1 h. Du 1-bromo-2-(méthoxyméthoxy)éthane **2-10** (12.8 g, 75.7 mmol) a été ajouté et le mélange réactionnel a été agité à reflux pendant 19 h avant d'être versé dans de l'eau (200 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 100 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau (200 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (60:40). Une huile incolore (16.2 g, 69%) contaminée avec environ 20% phosphonoacétate de triéthyle a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.59-4.54 (m, 2H), 4.25-4.09 (m, 6H), 3.62-3.46 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.17 (ddd, 1H, *J* = 23.0, 10.9, 3.7 Hz), 2.33-2.06 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 9H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2982, 2941, 2910, 1736, 1258, 1026, 969. **SMBR** (*m/z*,

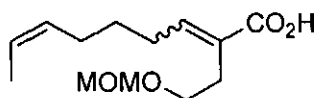
intensité relative) 297 ($[M-CH_3]^+$, 5), 281 ($[M-OCH_3]^+$, 15), 267 ($[M-OEt]^+$, 60), 224 (100), 197 (70), 152 (45). **SMHR** calculée pour $C_{11}H_{22}O_7P$ $[M-CH_3]^+$: 297.1103, trouvée: 297.1108.

Ester α,β -insaturé (2-22)



Du NaH (60% dans l'huile minérale, 1.67 g, 41.7 mmol) a été ajouté par portion à une solution de phosphonoacétate **2-21** (13.0 g, 41.5 mmol) dans le THF (180 mL) à 0 °C. La suspension résultante a été agitée à 0 °C pendant 1 h. Une solution de (*Z*)-hept-5-énal **2-18** (3.82 g, 34.0 mmol) dans le THF (180 mL) a été ajoutée et le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h à température ambiante avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (300 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 100 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau (200 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (10:90). Une huile incolore (5.31 g, 78%) a été obtenue. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.91-6.83 (m, 1H, isomère *E*), 6.01-5.95 (m, 1H, isomère *Z*), 5.51-5.33 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 3H), 1.54-1.41 (m, 2H), 1.30 (td, 3H, $J = 7.2, 2.8$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3012, 2980, 2931, 2861, 2824, 1709, 1445, 1151, 1032. **SMBR** (m/z , intensité relative) 255 ($[M-CH_3]^+$, 3), 239 ($[M-OCH_3]^+$, 5), 225 ($[M-OEt]^+$, 10), 195 (100), 140 (55), 126 (50), 95 (50), 81 (53). **SMHR** calculée pour $C_{14}H_{23}O_4$ ($M-CH_3$): 255.1596, trouvée: 255.1590.

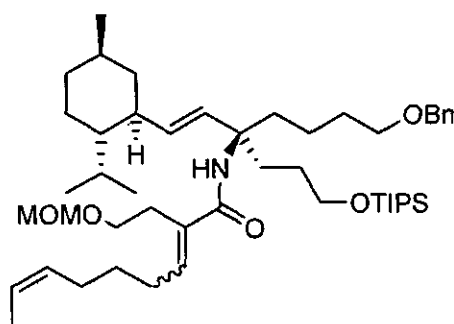
Acide α,β -insaturé (2-23)



Une solution de KOH (1.55 g, 27.6 mmol) dans l'eau (10 mL) et dans le MeOH (10 mL) a été ajoutée à une solution d'ester α,β -insaturé **2-22** (2.54 g, 9.39 mmol) dans le THF (30 mL). La solution résultante a été agitée vigoureusement à 50 °C pendant 20 h. La solution a ensuite été acidifiée jusqu'à pH = 1 avec une solution aqueuse de HCl 1N et extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (200 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de l'acétate d'éthyle et

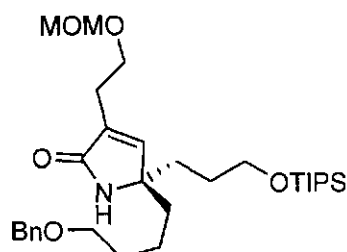
d'hexanes (30:70). Une huile incolore (2.10 g, 92%) a été obtenue sous forme d'un mélange d'isomères. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.98 (br s, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H, isomère *E*), 6.19-6.12 (m, 1H, isomère *Z*), 5.53-5.32 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.64 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 3.584 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 3.34 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.26 (quint, 1H, *J* = 7.2 Hz), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 5H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3424-2423 (large), 3016, 2931, 2884, 1687, 1638, 1439, 1151, 1034. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 243 ([MH]⁺, 1), 225 ([M-OH]⁺, 3), 210 ([M-CH₃OH]⁺, 10), 180 (55), 125 (65), 112 (100), 95 (63), 81 (64). **SMHR** calculée pour C₁₃H₂₁O₃ (M-OH): 225.1491, trouvée: 225.1485.

Acrylamide (2-1)



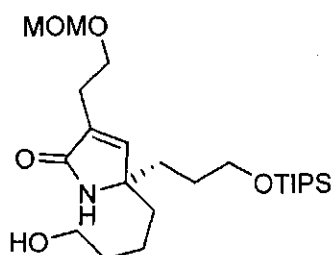
Du DMAP (6.44 g, 52.7 mmol) et du HATU (8.69 g, 22.8 mmol) ont été ajoutés à une solution d'acide α,β-insaturé **2-23** (5.54 g, 22.8 mmol) dans le dichlorométhane (220 mL). Une solution d'amine **1-34** (10.0 g, 17.5 mmol) dans le dichlorométhane (220 mL) a ensuite été ajoutée au mélange réactionnel. La solution a été agitée pendant 70 h avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (200 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 100 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (200 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (20:80). Une huile incolore (10.3 g, 74%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.32-7.23 (m, 5H), 6.36 (td, 1H *J* = 7.2 Hz, 2.2 Hz), 6.26 (br, 1H), 5.50-5.32 (m, 1H), 5.32 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 5.19 (dd, 1H, *J* = 16.2, 8.8 Hz), 4.58 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.60 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 3.42 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.29 (s, 3H), 2.57 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.20-1.80 (m, 8H), 1.74-1.20 (m, 17H), 1.08-0.95 (m, 24H), 0.91-0.83 (m, 2H), 0.85 (d, 6H, *J* = 7.2 Hz), 0.69 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3420-3308 (large), 3010, 2942, 2866, 1673, 1635, 1455, 1108. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 795 (M⁺, 5), 752 ([M-C₄H₉]⁺, 95), 632 (30), 580 (25), 91 (100). **SMHR** calculée pour C₄₉H₈₅NO₅Si: 795.6197, trouvée: 795.6212. [α]_D²⁰ -18.7 (*c* = 1.77, CHCl₃).

Pyrrolone (2-2)



Une solution d'acrylamide **2-1** (5.00 g, 6.28 mmol) et de catalyseur de Grubbs de seconde génération **I-81** (268 mg, 0.316 mmol) dans le toluène (500 mL), dans laquelle de l'argon a été bullé pendant 15 minutes, a été ajoutée sur un période de 2h à du toluène (500 mL) à reflux avec un bullage d'argon intense. Du catalyseur de Grubbs de seconde génération **I-81** (268 mg, 0.316 mmol) a ensuite été ajouté et le reflux a été poursuivi pendant 1 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50). Une huile brunâtre (2.41 g, 70%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.28 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.70 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.64 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.42 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.34 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.72-1.21 (m, 12H), 1.13-1.00 (m, 1H), 1.04 (d, 18H, $J = 3.9$ Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.6 (s), 147.8 (d), 138.5 (s), 135.0 (s), 128.2 (d), 127.5 (d), 127.4 (d), 96.3 (t), 72.7 (t), 69.9 (t), 65.7 (t), 64.6 (s), 63.2 (t), 55.0 (q), 37.3 (t), 33.7 (t), 29.8 (t), 27.3 (t), 25.7 (t), 20.6 (t), 17.9 (q), 11.8 (d). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3368-3129 (large), 3063, 3028, 2942, 2865, 1693, 1108. **SMBR** (m/z , intensité relative) 547 (M^+ , 7), 504 ($[(M-C_3H_7)^+]$, 100), 91 (37). **SMHR** calculée pour C₃₁H₅₃NO₅Si: 547.3693, trouvée: 547.3700. $[\alpha]_D^{20}$ -2.0 ($c = 1.66$, CHCl₃).

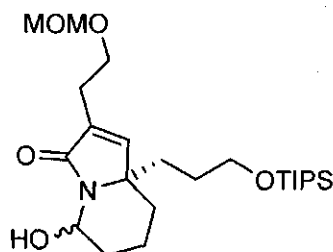
Alcool (2-24)



Une suspension de pyrrolone **2-2** (636 mg, 1.16 mmol) et de Pd(OH)₂ sur charbon (20% p/p, 95 mg) dans le THF (75 mL) a été agitée pendant 2 h à température ambiante sous atmosphère de H₂. Le mélange a ensuite été filtré sur un bouchon de Célite®. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Une huile jaune (518 mg, 97%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃)

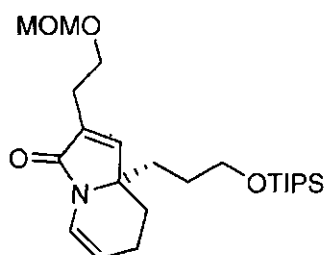
δ (ppm) 6.60 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.71 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.63 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.35 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.78-1.63 (m, 5H), 1.56-1.42 (m, 3H), 1.41-1.10 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 3H), 1.03 (d, 18H, $J = 3.9$ Hz), 0.95-0.81 (m, 1H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.8 (s), 148.1 (d), 134.9 (s), 96.2 (t), 65.7 (t), 64.8 (s), 63.1 (t), 61.7 (t), 55.1 (q), 36.9 (t), 33.8 (t), 32.6 (t), 27.2 (t), 25.6 (t), 19.9 (t), 17.9 (q), 11.8 (d). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3544-3104 (large), 2943, 2866, 1691, 1463, 1108, 1070. **SMBR** (m/z , intensité relative) 457 (M^+ , 5), 414 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 100), 382 (10), 352 (13). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{NO}_5\text{Si}$: 457.3223, trouvée: 457.3228. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2.0$ ($c = 0.92$, CHCl_3).

Hémiaminal (2-25)



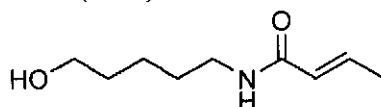
Une solution d'alcool **2-24** (275 mg, 0.601 mmol), de NaHCO_3 (102 mg, 1.21 mmol) et de DMP (383 mg, 0.903 mmol) dans le dichlorométhane (12 mL) a été agitée pendant 30 minutes à température ambiante. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été repris dans de l'éther diéthylique et traité avec un mélange (30 mL) 1:1 d'une solution aqueuse de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10% et d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 . Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 15 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (30 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu (274 mg, 100%) a été utilisé tel quel immédiatement dans l'étape suivante. Un échantillon a été purifié par chromatographie sur couche mince préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40 : 60) pour fins de caractérisation. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.71 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.70 (td, 2H, $J = 6.6, 1.1$ Hz), 3.61 (td, 2H, $J = 6.1, 1.7$ Hz), 3.35 (s, 3H), 2.67 (br s, 1H), 2.56 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.27-1.93 (m, 4H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.44-1.16 (m, 4H), 1.12-0.96 (m, 3H), 1.03 (d, 18H, $J = 3.9$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3528-3188 (large), 2943, 2866, 1675, 1464, 1111. **SMBR** (m/z , intensité relative) 437 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 5), 412 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 20), 394 (100), 364 (20). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 437.2961, trouvée: 437.2953. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +29.3$ ($c = 0.78$, CHCl_3).

Énamide (2-3)



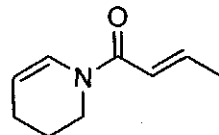
Une solution de l'hémiaminal brut **2-25** (273 mg, 0.602 mmol) et d'acide acétique (37 μ L, 0.65 mmol) dans le DCE (6 mL) a été agitée à reflux pendant 70 h. Le solvant a ensuite été évaporé sous pression réduite en utilisant l'hexane comme azéotrope. Le produit brut obtenu (265 mg, 98%) a été utilisé tel quel immédiatement dans l'étape suivante. Un échantillon a été purifié par chromatographie sur couche mince préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10 : 90) sur une plaque saturée en triéthylamine pour fin de caractérisation. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.82-6.80 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.72 (td, 2H, $J = 6.6, 1.1$ Hz), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.60 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.29-2.13 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 3H), 1.11-0.95 (m, 4H), 1.02 (d, 18H, $J = 3.3$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2943, 2865, 1695, 1403, 1107. **SMBR** (m/z , intensité relative) 437 (M^+ , 5), 394 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 100), 364 (20). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$: 437.2961, trouvée: 437.2969. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -48.2 ($c = 1.79$, CHCl_3).

(*E*)-*N*-(5-Hydroxypentyl)but-2-énamide (2-27)



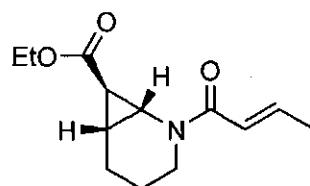
Du chlorure de (*E*)-crotonoyl (4.20 mL, 43.8 mmol) a été ajouté à une solution de 5-aminopentan-1-ol **2-26** (4.72 g, 45.7 mmol) et de DIPEA (8.00 mL, 45.9 mmol) dans le dichlorométhane (90 mL) à 0 °C. La solution résultante a été agitée pendant 30 minutes à 0 °C. Le mélange réactionnel a ensuite été concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (5:95). Un solide blanc (6.88 g, 92%) a été obtenu. **P.f.** 30-31 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.83 (dq, 1H, $J = 15.4$ Hz, 7.2 Hz), 5.77 (dq, 1H, $J = 15.4, 1.7$ Hz), 5.49 (br s, 1H), 3.65 (q, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.33 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.84 (dd, 3H, $J = 7.2, 1.7$ Hz), 1.65-1.38 (m, 7H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3556-3142 (large), 3084, 2941, 2858, 1671, 1630, 1557, 1223, 772. **SMBR** (m/z , intensité relative) 171 (M^+ , 20), 126 (42), 112 (40), 98 (100), 84 (72). **SMHR** calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 171.1259, trouvée: 171.1262.

(E)-1-(3,4-Dihydropyridin-1(2H)-yl)but-2-én-1-one (2-28)



Du PCC (17.7 g, 82.0 mmol) a été lentement ajouté à une suspension de l'hydroxy énamide **2-192** (4.68 mL, 27.3 mmol), de tamis moléculaire 4Å (9.0 g) et de Célite® (9.0 g) dans le dichlorométhane (275 mL) à 0 °C. La suspension a été agitée à 0 °C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 2 h. Le mélange réactionnel a ensuite été filtré sur un bouchon de Florisil® en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80). Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85) sur de la silice saturée en triéthylamine. Une huile incolore (1.98 g, 48%) a été obtenue. Le produit se décompose lentement à température ambiante et doit être fraîchement purifié avant utilisation. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **rotamère A** : 7.23 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.04-6.79 (m, 1H), 6.30 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz), 5.11 (dt, 1H, *J* = 8.2, 4.1 Hz), 3.66 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.89 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.87-1.82 (m, 2H). **rotamère B** : 7.04-6.79 (m, 1H), 6.72 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 6.30 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz), 4.95 (dt, 1H, *J* = 8.2, 4.1 Hz), 3.72 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.89 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.87-1.82 (m, 2H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2945, 2916, 2875, 2846, 1665, 1650, 1622, 1223, 772. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 151 (*M*⁺, 25), 85 (70), 83 (100). **SMHR** calculée pour C₉H₁₃NO: 151.0997, trouvée: 151.1002.

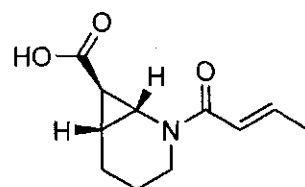
Cyclopropylester (rac-2-29)



Une solution de diazoacétate d'éthyle (1.45 mL, 13.7 mmol) dans le dichlorométhane (2 mL) a été ajoutée sur 24 h à une solution d'énamide **2-28** (520 mg, 3.44 mmol) et de Cu(acac)₂ (45 mg, 0.17 mmol) dans le dichlorométhane (17 mL). Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80 → 40:60). Une huile jaune (648 mg, 79%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.96 (dq, 1H, *J* = 14.8 Hz, 6.9 Hz), 6.31 (dd, 1H, *J* = 14.8, 1.4 Hz), 4.29-4.08 (m, 4H), 3.38 (dd, 1H, 8.3, 2.7 Hz), 2.45 (td, 1H, 12.6, 2.7 Hz), 2.03-1.84 (m, 2H), 1.87 (dd, 3H, *J* = 7.2 Hz, 1.4 Hz), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.65 (dd, 1H, *J* = 5.5, 2.7 Hz), 1.29 (t, 3H, *J*

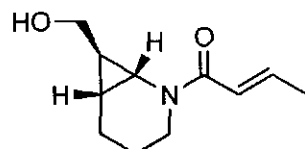
= 7.2 Hz), 1.28-1.18 (m, 2H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3051, 2979, 2938, 2867, 1719, 1667, 1629, 1447, 1401, 1157. **SMBR** (m/z , intensité relative) 237 (M^+ , 20), 222 ($[M-CH_3]^+$, 5), 208 ($[M-CH_3CH_2]^+$, 20), 140 (80), 96 (100). **SMHR** calculée pour C₁₃H₁₉NO₃ : 237.1365, trouvée: 237.1361.

Cyclopropylacide (*rac*-2-30)



Une solution de KOH (364 mg, 6.49 mmol) dans l'eau (2.2 mL) et le 1,4-dioxane (2.2 mL) a été ajoutée à une solution de *rac*-2-29 (514 mg, 2.17 mmol) dans le THF (4.4 mL). La solution résultante a été agitée vigoureusement à 50 °C pendant 20 h. Le mélange réactionnel a ensuite été acidifié jusqu'à pH = 1 avec une solution aqueuse de HCl 1N puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 25 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (50 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (80:20). Un solide blanc (382 mg, 83%) a été obtenu. **P.f.** 58-61 °C. **RMN ¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **rotamères** 11.39 (br s, 1H), 6.92 (dq, 1H, J = 14.8, 7.0 Hz), 6.32 et 6.19 (dd, 1H, J = 14.8, 1.7 Hz), 4.21 et 3.64 (dt, 1H, J = 12.7, 3.6 Hz), 3.40 et 3.32 (dd, 1H, 8.5, 2.7 Hz), 2.94 et 2.48 (td, 1H, 12.7, 2.2 Hz), 2.03-1.82 (m, 3H), 1.85 (dd, 3H, J = 7.0, 1.7 Hz), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.65 et 1.53 (dd, 1H, J = 5.5, 2.7 Hz), 1.26-1.08 (m, 1H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.7 (s), 167.8 (s), 143.5 (d), 121.4 (d), 39.2 (t), 39.1 (d), 27.2 (d), 23.2 (d), 21.1 (t), 19.8 (t), 18.4 (q). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3576-2370 (large), 3020, 2942, 2868, 1720, 1661, 1594, 1449, 1191. **SMBR** (m/z , intensité relative) 209 (M^+ , 30), 194 ($[M-CH_3]^+$, 25), 141 (60), 96 (100). **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₅NO₃ : 209.1052, trouvée: 209.1048.

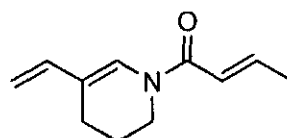
Cyclopropylalcool (*rac*-2-31)



Du DIBAL-H (1 M dans le dichlorométhane, 3.1 mL, 3.1 mmol) a été ajouté à une solution de *rac*-2-29 (362 mg, 1.52 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL) à -78 °C. La solution résultante a été agitée à -78 °C pendant 45 minutes puis 1 h à 0 °C. Le mélange réactionnel a ensuite été dilué avec de l'éther

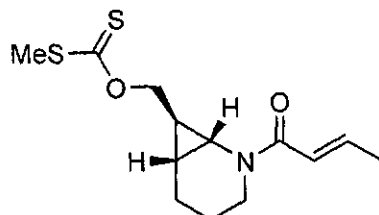
diéthylique (6 mL) et refroidi à 0 °C avant d'ajouter successivement de l'eau (0.15 mL), une solution aqueuse de NaOH 15% (0.15 mL) puis de l'eau (0.30 mL). Le mélange résultant a ensuite été agité pendant 15 minutes avant d'ajouter du MgSO₄ anhydre. Après 15 minutes d'agitation, les sels ont été enlevés par filtration et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Une huile incolore (66 mg, 22%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **rotamères** 6.93 (dq, 1H, *J* = 14.9 Hz, 7.2 Hz), 6.75 et 6.23 (dd, 1H, *J* = 14.9, 1.6 Hz), 4.26 et 3.68 (dt, 1H, *J* = 12.9, 3.8 Hz), 4.02-3.95 et 3.72-3.65 (m, 1H), 3.77 et 3.47 (dd, 1H, *J* = 11.3, 6.9 Hz), 2.96 (t, 1H, *J* = 10.5 Hz), 2.93 et 2.44 (td, 1H, *J* = 12.5, 2.3 Hz), 2.76 et 2.65 (dd, 1H, *J* = 8.6, 3.1 Hz), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.38-1.15 (m, 2H), 1.10-0.96 (m, 1H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3562-3130 (large), 3010, 2933, 2860, 1661, 1606, 1449, 1412. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 195 (M⁺, 10), 180 ([M-CH₃]⁺, 10), 164 (40), 96 (100), 84 (47). **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₇NO₂ : 195.1259, trouvée: 195.1262.

Diénamide (*rac*-2-35)



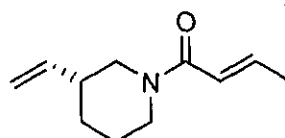
Une solution d'alcool *rac*-2-31 (15 mg, 0.077 mmol), de chlorure de tosyle (16 mg, 0.083 mmol) et de DMAP (19 mg, 0.16 mmol) dans le dichlorométhane (0.8 mL) a été agitée à 0 °C pendant 1 h puis à la température ambiante pendant 3 h avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (5 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (10 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85). Une huile incolore (9.1 mg, 67%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **rotamères** 7.36 et 6.81 (s, 1H), 6.96 (dq, 1H, *J* = 14.6, 7.1 Hz), 6.46-6.27 (m, 2H), 5.07 (dd, 1H, *J* = 17.0, 6.1 Hz), 4.95 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 3.74-3.65 (m, 2H), 2.24 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 1.94 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.92-1.85 (m, 2H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3086, 2931, 2864, 1665, 1620, 1425, 1386, 1287, 1172. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 177 (M⁺, 45), 109 (100). **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₅NO: 177.1154, trouvée: 177.1148.

Xanthate (*rac*-2-41)



Du NaH (60% dans l'huile minérale, 3.6 mg, 0.090 mmol) a été ajouté à une solution de l'alcool *rac*-2-31 (14 mg, 0.072 mmol) dans le THF (0.7 mL). Le mélange résultant a été agité pendant 15 minutes à température ambiante avant d'ajouter du CS₂ (5.0 µL, 0.083 mmol). L'agitation a été poursuivie pendant 30 minutes avant d'ajouter de l'iodométhane (5.5 µL, 0.088 µL). Le mélange résultant a été agité pendant 30 minutes avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (5 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 5 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (10 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60). Une huile incolore (10 mg, 50%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **rotamères** 6.99 (dq, 1H, *J* = 15.3, 7.0 Hz), 6.65 (dd, 1H, *J* = 15.3, 1.7 Hz), 4.89 (dd, 1H, *J* = 12.0, 5.0 Hz), 4.29 (dt, 1H, *J* = 12.8, 3.7 Hz), 4.19 (dd, 1H, *J* = 12.0, 9.1 Hz), 2.91 (dd, 1H, *J* = 8.0, 3.7 Hz), 2.60 (s, 3H), 2.44 (td, 1H, *J* = 12.8, 2.2 Hz), 1.98 (dd, 3H, *J* = 7.0, 1.7 Hz), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.39-1.16 (m, 3H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3002, 2931, 2856, 1665, 1623, 1447, 1401, 1209, 1061, 1046. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 286 (MH⁺, 12), 178 (100), 110 (30). **SMHR** calculée pour C₁₃H₂₀NO₂S₂: 286.0935, trouvée: 286.0938.

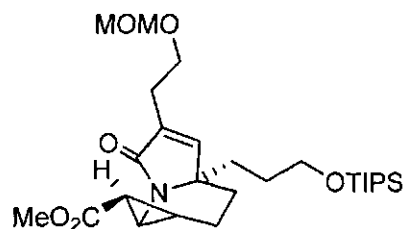
Produit fragmenté (*rac*-2-44)



Une solution de xanthate 3-170 (10 mg, 0.035 mmol), de *n*-Bu₃SnH (19 µL, 0.070 mmol) et de AIBN (0.5 mg, 0.003 mmol) dans le benzène (0.4 mL) a été agitée à 80 °C pendant 1 h 30. Le solvant a ensuite été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur couche mince préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60). Une huile incolore (3.1 mg, 50%) a été obtenue. **RMN ¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **rotamères** 6.85 (dq, 1H, *J* = 14.8, 6.7 Hz), 6.28 (dd, 1H, *J* = 14.8, 1.7 Hz), 5.73 (ddd, 1H, *J* = 17.3, 10.5, 6.9 Hz), 4.56-4.44

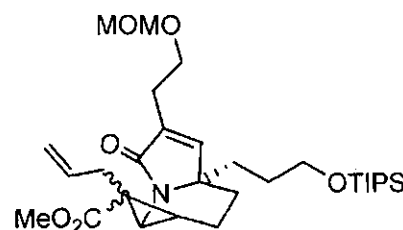
(m, 2H), 3.95-2.79 (m, 2H), 3.04-2.84 (m, 1H), 2.80-2.43 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.87 (dd, 3H, $J = 6.7, 1.7$ Hz), 1.76-1.61 (m, 1H), 1.55-1.17 (m, 2H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2992, 2925, 2852, 1665, 1618, 1438, 1220. **SMBR** (m/z , intensité relative) 179 (M^+ , 50), 164 (80), 151 (45), 110 (100), 82 (47). **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₇NO: 179.1310, trouvée: 179.1314.

Cyclopropane (2-45)



Une solution de diazoacétate d'éthyle (185 μ L, 1.76 mmol) dans le dichlorométhane (2 mL) a été ajoutée sur 24 h à une solution d'énamide **2-3** (200 mg, 0.44 mmol) et de Cu(acac)₂ (5.8 mg, 0.022 mmol) dans le dichlorométhane (6 mL). Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80 \rightarrow 30:70). Une huile jaune (125 mg, 54%, 71% corrigé) a été obtenue dans un mélange 8:2 de diastéréoisomères. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.67 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.14 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, diastéréoisomère majoritaire), 4.04 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, diastéréoisomère minoritaire), 3.74-3.57 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.2$ Hz, diastéréoisomère majoritaire), 3.17 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, diastéréoisomère minoritaire), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.34-2.13 (m, 1H), 2.08-1.63 (m, 4H), 1.48 (dd, 1H, $J = 5.5, 2.2$ Hz), 1.37-1.20 (m, 6H), 1.06-1.02 (m, 4H), 1.04 (d, 18H, $J = 3.3$ Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2942, 2866, 1723, 1694, 1109. **SMBR** (m/z , intensité relative) 523 (M^+ , 15), 480 ([$M - C_3H_7$]⁺, 100), 448 (20). **SMHR** calculée pour C₂₈H₄₉NO₆Si : 523.3329, trouvée: 523.3336. $[\alpha]_D^{20} + 16.0$ ($c = 1.07$, CHCl₃).

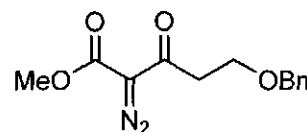
Cyclopropane alkylé (2-46)



Du LiHMDS (1 M dans le THF, 0.11 mL, 0.11 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de **2-45** (49 mg, 0.094 mmol) dans le THF (1.9 mL) à -78 °C. Cette solution a été agitée pendant 2 h à -78 °C avant d'ajouter du bromure d'allyle (12 μ L, 0.14 mmol). La solution résultante a été agitée pendant 16 h

à température ambiante avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (5 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 5 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (10 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80). Une huile incolore (3.1 mg, 6%, 62% corrigé) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.64 (s, 1H), 5.92 (ddt, 1H, $J = 16.5, 10.5, 6.6$ Hz), 5.11 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 5.06 (d, 1H, 10.5 Hz), 4.61 (s, 2H), 4.04 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.69 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.63 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.34 (s, 3H), 2.89 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 2.65-2.49 (m, 3H), 2.23-2.00 (m, 3H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.42 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 1.34-1.25 (m, 4H), 1.18 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.10-0.99 (m, 1H), 1.04 (d, 18H, $J = 3.3$ Hz), 0.94-0.84 (m, 1H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2932, 2865, 1736, 1702, 1652, 1540. **SMBR** (m/z , intensité relative) 563 (M^+ , 25), 518 (100), 488 (40), 318 (30). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{NO}_6\text{Si}$: 563.3642, trouvée: 563.3654. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7.0$ ($c = 0.25$, CHCl_3).

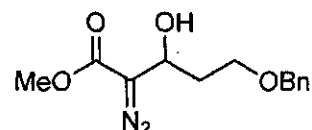
Diazocétoester (2-48)



De l'azoture de *p*-acétamidobenzènesulfonyle (11.4 g, 47.4 mmol) et de la triéthylamine (7.8 mL, 56 mmol) ont été successivement ajoutés à une solution de β -cétoester **2-47** (10.2 g, 43.2 mmol) dans l'acétonitrile (110 mL) à 0 °C. La solution résultante a été agitée pendant 17 h en la laissant graduellement se réchauffer jusqu'à température ambiante. Le mélange réactionnel a ensuite été concentré sous pression réduite et le résidu a été repris dans de l'éther diéthylique (75 mL) et une solution aqueuse de KOH 5% (75 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 75 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (150 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (20:80). Une huile jaune vif (4.73 g, 42%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.29-7.20 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 3.77 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.12 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 190.3 (s), 161.5 (s), 138.3 (s), 128.2 (d), 127.5 (d), 126.8 (d), 76.1 (s), 72.9 (t), 65.0 (t), 52.1 (q), 40.3 (t). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3030, 3008, 2978, 2957, 2872, 2142, 1721, 1657, 1649, 1438, 1313, 1103. **SMBR** (m/z , intensité

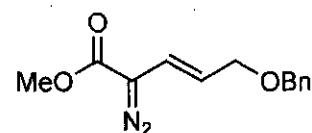
relative) 280 (MNH_4^+ , 10), 263 (MH^+ , 100), 157 (25), 91 (45). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ (MH^+) : 263.1032, trouvée: 263.1036.

Hydroxydiazooester (2-49)



Du NaBH_4 (1.35 g, 35.7 mmol) a été lentement ajouté à une solution de cétoester **2-48** (4.72 g, 17.9 mmol) dans le méthanol (90 mL) à 0 °C. Le mélange a été agité à 0 °C pendant 30 minutes avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (75 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 75 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau (150 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (40:60). Une huile jaune vif (3.80 g, 80%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36-7.24 (m, 5H), 4.84 (dt, 1H, $J = 7.7$, 4.4 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.82 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 3.72 (s, 3H), 3.70-3.57 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.6 (s), 137.8 (s), 128.4 (d), 127.8 (d), 127.7 (d), 73.2 (t), 67.3 (t), 64.6 (d), 61.2 (s), 51.9 (q), 34.4 (t). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3556-3327 (large), 3030, 3011, 2955, 2868, 2099, 1687, 1440, 1303, 1078. **SMBR** (m/z , intensité relative) 282 (MNH_4^+ , 10), 264 (M^+ , 5), 247 (40), 91 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$ (MNH_4^+) : 282.1454, trouvée: 282.1449.

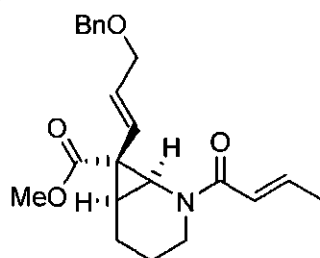
Vinyldiazooester (2-50)



Une solution de POCl_3 (2.00 mL, 21.4 mmol) dans le dichlorométhane (21 mL) a été ajoutée à une solution de **2-49** (3.80 g, 14.3 mmol) et de triéthylamine (8.00 mL, 57.6 mmol) dans le dichlorométhane (70 mL) à 0 °C. La solution résultante a été agitée pendant 18 h en la laissant graduellement se réchauffer jusqu'à température ambiante avant d'être versée dans de l'eau (50 mL). Les phases ont été séparées et la phase organique a été lavée avec de l'eau (2 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (10:90). Une huile orange vif (2.63 g, 74%) a été obtenue.

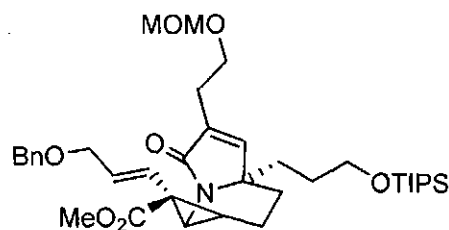
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36-7.24 (m, 5H), 6.10 (d, 1H $J = 15.7$ Hz), 5.48 (dt, 1H, $J = 15.7, 6.6$ Hz), 4.51 (s, 2H), 4.10 (dd, 2H, $J = 6.6, 1.1$ Hz), 3.78 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.2 (s), 138.1 (s), 128.4 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 120.2 (d), 116.3 (d), 72.1 (t), 70.2 (t), 65.5 (s), 52.1 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3026, 3011, 2955, 2856, 2088, 1703, 1439, 1335, 1132. **SMBR** (m/z , intensité relative) 247 (MH^+ , 20), 140 (60), 91 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ (MH^+) : 247.1083, trouvée: 247.1086.

Vinylcyclopropane modèle (*rac*-2-51)



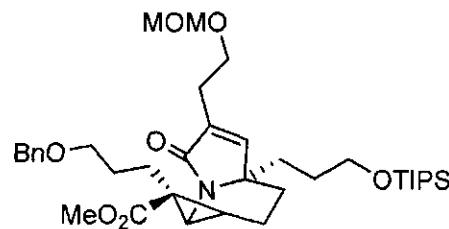
Une solution de vinyl diazoacétate **2-50** (3.68 g, 14.9 mmol) dans le dichlorométhane (30 ml) a été ajoutée sur 10 minutes à une solution d'énamide **2-28** (1.73 g, 11.4 mmol) et de triméthylacétate de rhodium(II) dimérique (145 mg, 0.237 mmol) dans le dichlorométhane (60 ml). La solution résultante a été agitée pendant 20 minutes à température ambiante avant d'être concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60). Une huile incolore (3.30 g, 78%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25-7.08 (m, 5H), 6.82 (dq, 1H, $J = 14.9$ Hz, 6.6 Hz), 6.12 (dd, 1H, $J = 14.9, 1.4$ Hz), 5.77 (dt, 1H, $J = 16.2, 6.1$ Hz), 5.24 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 4.31 (s, 2H), 3.86 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.82 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz), 3.56 (s, 3H), 3.34 (d, 1H, 8.8 Hz), 2.55 (ddd, 1H, $J = 13.8, 11.0, 3.3$ Hz), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.88-1.63 (m, 1H), 1.71 (dd, 3H, $J = 6.6$ Hz, 1.4 Hz), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.36-1.33 (m, 1H), 1.26-1.13 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.2 (s), 167.4 (s), 143.0 (d), 135.4 (d), 135.2 (s), 128.2 (d), 127.5 (d), 127.4 (d), 122.3 (d), 121.3 (d), 71.6 (t), 70.2 (t), 52.4 (q), 41.5 (d), 39.0 (t), 32.1 (s), 25.8 (d), 21.3 (t), 18.3 (q), 17.4 (t). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2996, 2954, 2862, 1726, 1710, 1660, 1612, 1444, 1290, 1116. **SMBR** (m/z , intensité relative) 369 (M^+ , 5), 278 (30), 261 (50), 246 (55), 193 (55), 180 (50), 134 (65), 91 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: 369.1940, trouvée: 369.1945.

Vinylcyclopropane (2-52)



Une solution de vinyldiazoacétate **2-50** (1.51 g, 6.13 mmol) dans le dichlorométhane (7.5 ml) a été ajoutée goutte à goutte sur 10 minutes à une solution d'énamide **2-3** (1.34 g, 3.06 mmol) et de triméthylacétate de rhodium(II) dimérique (93 mg, 0.15 mmol) dans le dichlorométhane (15 ml). La solution résultante a été agitée pendant 20 minutes à température ambiante avant d'être concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30:70 → 40:60). Une huile incolore (1.07 g, 54% sur 3 étapes) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.24 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 5.91 (dt, 1H, *J* = 16.0, 6.1 Hz), 5.42 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 4.58 (s, 2H), 4.45 (AB quart., 2H), 3.97 (d, 2H, *J* = 6.1 Hz), 3.70-3.62 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.41 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 3.32 (s, 3H), 2.61-2.48 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 2H), 1.92-1.64 (m, 3H), 1.35-1.24 (m, 2H), 1.14-0.98 (m, 5H), 1.04 (d, 18H, *J* = 3.3 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.4 (s), 171.4 (s), 146.9 (d), 138.3 (s), 135.7 (d), 135.5 (d), 128.2 (d), 127.5 (d), 123.1 (d), 96.3 (t), 71.6 (t), 70.3 (t), 65.5 (t), 62.7 (t), 61.5 (s), 55.1 (q), 52.3 (q), 36.2 (d), 31.6 (s), 29.2 (t), 29.2 (t), 27.0 (t), 26.0 (t), 23.6 (d), 17.9 (q), 16.2 (t), 11.8 (d). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3026, 3007, 2947, 2866, 1720, 1711, 1688, 1678, 1580, 1462, 1254, 1109, 909. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 655 (*M*⁺, 10), 624 ([*M*-OCH₃]⁺, 10), 612 ([*M*-C₃H₇]⁺, 80), 547 (55), 504 (75), 91 (100). **SMHR** calculée pour C₃₇H₅₇NO₇Si : 655.3904, trouvée: 655.3917. [α]_D²⁰ -21.9 (*c* = 2.10, CHCl₃).

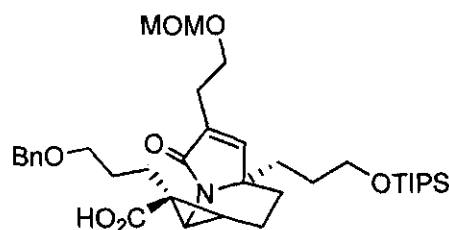
Cyclopropylester (2-53)



Un mélange de vinylcyclopropane **2-52** (1.06 g, 1.62 mmol), de palladium sur charbon (10% p/p, 160 mg) et de Na₂CO₃ (515 mg, 4.86 mmol) dans l'éthanol (16 ml) a été agité sous atmosphère de H₂ pendant 18 h. Le mélange réactionnel a ensuite été filtré sur Célite® en éluant avec de l'éthanol. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie

éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30:70 → 40:60). Une huile incolore (779 mg, 73%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33-7.22 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (AB quart., 2H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (dt, 1H, *J* = 8.8, 5.5 Hz), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 2.65-2.48 (m, 2H), 2.32-1.54 (m, 9H), 1.49-1.23 (m, 3H), 1.13-0.98 (m, 4H), 1.04 (d, 18H, *J* = 3.9 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.5 (s), 171.1 (s), 146.6 (d), 138.6 (s), 135.6 (s), 128.2 (d), 128.2 (d), 127.4 (d), 96.3 (t), 72.7 (t), 70.5 (t), 65.5 (t), 62.8 (t), 61.7 (s), 55.1 (q), 52.0 (q), 34.9 (d), 31.8 (s), 29.6 (t), 29.5 (t), 27.4 (t), 27.0 (t), 26.0 (t), 21.5 (t), 21.4 (d), 18.0 (q), 15.5 (t), 11.8 (d). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2996, 2946, 2866, 1722, 1710, 1690, 1678, 1462, 1272, 1110. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 657 (*M*⁺, 10), 614 ([*M*-C₃H₇]⁺, 100), 534 (30), 91 (65). **SMHR** calculée pour C₃₇H₅₉NO₇Si : 657.4061, trouvée: 657.4070. **[α]_D²⁰** -9.2 (*c* = 2.27, CHCl₃).

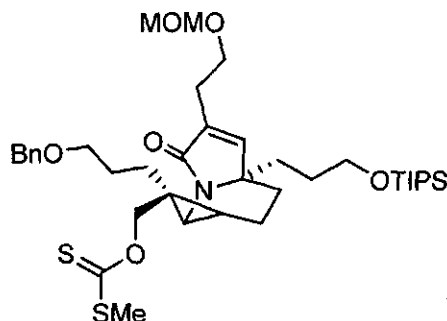
Cyclopropylacide (2-54)



Du triméthylsilanolate de potassium (874 mg, 6.78 mmol) a été ajouté à une solution de cyclopropane ester **2-53** (743 mg, 1.13 mmol) dans le THF (11 mL). La solution résultante a été agitée pendant 18 h à température ambiante avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (25 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 25 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (50 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (60:40 → 100:0). Une huile incolore (436 mg, 60%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33-7.19 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.41 (AB quart., 2H), 3.70-3.49 (m, 5H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.66-2.49 (m, 2H), 2.22-1.98 (m, 5H), 1.81-1.70 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.32-1.24 (m, 3H), 1.07-0.96 (m, 5H), 1.02 (d, 18H, *J* = 3.3 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.9 (s), 172.2 (s), 147.7 (d), 138.7 (s), 135.2 (s), 128.1 (d), 127.4 (d), 127.3 (d), 96.3 (t), 72.7 (t), 70.7 (t), 65.5 (t), 63.1 (s), 62.8 (t), 55.2 (q), 34.9 (d), 31.6 (s), 29.4 (t), 29.0 (t), 27.3 (t), 27.1 (t), 25.9 (t), 21.5 (t), 21.0 (d), 18.0 (q), 15.5 (t), 11.8 (d). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2994, 2946, 2866, 1722, 1710, 1658, 1642, 1630, 1462, 1108, 908. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 643 (*M*⁺, 15), 600 ([*M*-C₃H₇]⁺, 85),

534 (20), 91 (100). **SMHR** calculée pour $C_{36}H_{57}NO_7Si$: 643.3904, trouvée: 643.3908. $[\alpha]_D^{20}$ -16.4 ($c = 3.15$, $CHCl_3$).

Xanthate (2-56)

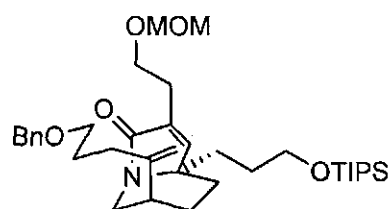


À $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, du chloroformate de méthyle ($63\text{ }\mu\text{L}$, 0.82 mmol) et de la triéthylamine ($113\text{ }\mu\text{L}$, 0.811 mmol) ont été ajoutés à une solution cyclopropylacide **2-54** (436 mg , 0.677 mmol) dans le THF (13.5 mL). Le mélange résultant est agité à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 minutes avant d'ajouter successivement du NaBH_4 (77 mg , 2.04 mmol) et du méthanol (0.2 mL). L'agitation est poursuivie pendant 2 h à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ avant de verser le mélange réactionnel dans une solution aqueuse de HCl 1 M (50 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle ($3 \times 25\text{ mL}$). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (50 mL), séchées avec du sulfate de sodium anhydre et évaporées sous pression réduite. L'alcool **2-55** brut obtenu (358 mg , 84%) étant relativement instable, il a été utilisé immédiatement tel quel dans la prochaine étape.

Du NaH (60% dans l'huile minérale, 10 mg , 0.25 mmol) a été ajouté à une solution de l'alcool **2-55** (118 mg , 0.187 mmol) dans le THF (2 mL) à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le mélange résultant a été agité pendant 30 minutes à température ambiante avant d'ajouter du CS_2 ($13\text{ }\mu\text{L}$, 0.22 mmol). L'agitation a été poursuivie pendant 30 minutes avant d'ajouter de l'iodométhane ($14\text{ }\mu\text{L}$, 0.23 mmol). Le mélange résultant a été agité pendant 17 h avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique ($3 \times 10\text{ mL}$). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (10 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes ($60:40$). Une huile incolore (94 mg , 70%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz , CDCl_3) δ (ppm) $7.31\text{--}7.22$ (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.43 (AB quart., 2H), 4.41 (s, 2H), 3.67 (td, 2H , $J = 6.6, 2.2\text{ Hz}$), 3.62 (t, 2H , $J = 6.1\text{ Hz}$), $3.48\text{--}3.42$ (m, 1H), $3.37\text{--}3.30$ (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.74 (d, 1H , J

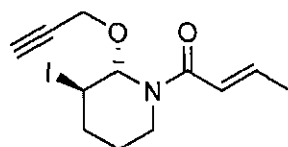
= 8.2 Hz), 2.61-2.47 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.98-1.54 (m, 7H), 1.36-1.15 (m, 5H), 1.11-0.98 (m, 3H), 1.02 (d, 18H, $J = 3.3$ Hz). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 215.6 (s), 171.2 (s), 146.4 (d), 138.5 (s), 135.7 (s), 128.2 (d), 127.4 (d), 127.3 (d), 96.4 (t), 79.2 (t), 72.6 (t), 70.3 (t), 65.7 (t), 62.8 (t), 61.5 (s), 55.2 (q), 30.9 (d), 30.1 (t), 29.4 (t), 27.6 (s), 27.1 (t), 26.7 (t), 26.0 (t), 22.7 (t), 18.7 (q), 18.0 (q), 17.2 (d), 15.4 (t), 11.9 (d). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2942, 2866, 1690, 1582, 1482. **SMBR** (m/z , intensité relative) 720 (MH^+ , 5), 612 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{OS}_2]^+$, 100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Si}$ (MH^+): 720.3788, trouvée: 720.3796. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +8.56$ ($c = 1.30$, CHCl_3).

Produit fragmenté (2-5)



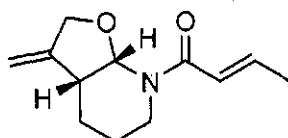
Une solution de xanthate **2-56** (83 mg, 0.12 mmol), de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (72 μL , 0.27 mmol) et de AIBN (1.0 mg, 0.006 mmol) dans le benzène (1.2 mL) a été agitée à reflux pendant 1 h 30. Le solvant a ensuite été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur couche mince préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80 \rightarrow 35:65). Une huile incolore (58 mg, 83%) a été obtenue. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.33-7.24 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.38 (d, 2H, $J = 14.3$ Hz), 3.69 (td, 2H, $J = 6.6, 2.8$ Hz), 3.61 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 3.45 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.33 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H, $J = 14.3, 4.7$ Hz), 2.57 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.14-1.61 (m, 8H), 1.40-0.86 (m, 7H), 1.03 (d, 18H, $J = 3.9$ Hz). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.3 (s), 146.8 (d), 138.5 (s), 134.9 (s), 128.3 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 111.3 (t), 96.4 (t), 72.9 (t), 69.9 (t), 65.8 (t), 63.5 (s), 62.8 (t), 55.2 (q), 38.6 (t), 37.5 (d), 32.0 (t), 28.9 (t), 28.2 (t), 26.5 (t), 26.1 (t), 22.1 (t), 18.0 (q), 11.9 (d). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2942, 2864, 1682, 1454, 1110. **SMBR** (m/z , intensité relative) 613 (M^+ , 25), 570 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 100), 540 (10), 91 (25). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{NO}_5\text{Si}$: 613.4162, trouvée: 613.4152. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -13.0$ ($c = 0.52$, CHCl_3).

Iodohémiaminal (*rac*-2-63)



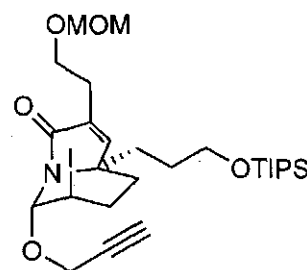
Une solution d'énamide **2-28** (103 mg, 0.682 mmol) dans le dichlorométhane (1.4 ml) a été lentement ajoutée à une solution de NIS (187 mg, 0.831 mmol) et d'alcool propargylique (50 μ l, 0.86 mmol) dans le dichlorométhane (5.5 ml) à -78 °C. La solution résultante a été agitée pendant 15 minutes à -78 °C avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (30 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80). Une huile incolore (173 mg, 76%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, 333K) δ (ppm) **rotamères** 6.93 (dq, 1H, J = 14.8 Hz, 6.9 Hz), 6.33 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 5.95-5.55 (br, 1H), 4.58 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.30-2.75 (br, 2H), 2.44 (t, 1H, J = 2.5 Hz), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.90 (dd, 3H, J = 6.9 Hz, 1.7 Hz), 1.59-1.54 (m, 2H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3285, 3233, 3055, 2945, 2845, 2114, 1714, 1661, 1623, 1445, 1424, 1045. **SMBR** (m/z , intensité relative) 334 (M^+ , 45), 208 (100), 168 (100), 152 (90). **SMHR** calculée pour C₁₂H₁₆INO₂ (MH^+): 333.0226, trouvée: 333.0234.

Hémiaminal cyclique (*rac*-2-64)



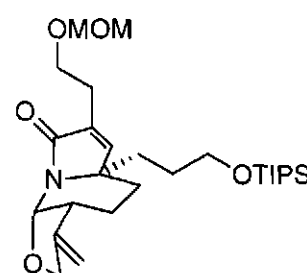
Du NaBH₃CN (35 mg, 0.56 mmol), du *n*-Bu₃SnH (6.0 μ l, 0.022 mmol) et du AIBN (7.5 mg, 0.046 mmol) ont été ajoutés à une solution de **rac-2-63** (144 mg, 0.432 mmol) dans le *t*-BuOH (8.7 ml). La solution résultante a été agitée à reflux pendant 17 heures. Le solvant a été évaporé sous pression réduite en utilisant du benzène comme azéotrope. Le résidu a été repris dans du dichlorométhane et le précipité blanc a été enlevé par filtration sur un bouchon de Célite®. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30:70). Une huile incolore (56 mg, 63%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **rotamères** 6.91 (dq, 1H, J = 14.9 Hz, 6.9 Hz), 6.33 (d, 1H, J = 14.9 Hz), 5.80-5.30 (br s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.53 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.29 (dt, 1H, J = 13.2 Hz, 2.2 Hz), 3.15-2.70 (br s, 2H), 2.59-2.54 (m, 1H), 1.87 (dd, 3H, J = 6.9 Hz, 1.4 Hz), 1.81-1.62 (m, 2H), 1.56-1.41 (m, 2H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3079, 2940, 2863, 1766, 1664, 1623, 1447. **SMBR** (m/z , intensité relative) 207 (M^+ , 10), 138 (25), 69 (100). **SMHR** calculée pour C₁₂H₁₇NO₂ (MH^+): 207.1259, trouvée: 207.1271.

Iodohémiaminal (2-67)



Une solution d'énamide brut **2-3** (18 mg, 0.040 mmol) dans le dichlorométhane (0.4 mL) a été ajoutée à une solution de NIS (12 mg, 0.053 mmol) et d'alcool propargylique (3.0 μ L, 0.052 mmol) dans le dichlorométhane (0.8 mL) à -78 °C. La solution résultante a été agitée pendant 2 h 30 à -78 °C avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85). Une huile incolore (15 mg, 62%) a été obtenue. **RMN ^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.84 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.13 (d, 2H, $J = 2.8$ Hz), 3.75 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.63 (td, 2H, $J = 6.6, 1.1$ Hz), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 5H), 1.45-1.20 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 3H), 1.03 (d, 18H, $J = 3.7$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3330-3200 (large), 2943, 2865, 1697, 1389, 1109, 1049. **SMBR** (m/z , intensité relative) 619 (M^+ , 5), 566 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 100), 537 (30), 299 (50). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{INO}_5\text{Si}$: 619.2190, trouvée: 619.2195. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -67.3 ($c = 1.49$, CHCl_3).

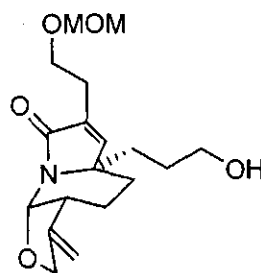
Hémiaminal cyclique (2-74)



Une solution de l'hémiaminal **2-67** (110 mg, 0.178 mmol), de NaBH_3CN (15 mg, 0.24 mmol), de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (3 μ L, 0.01 mmol) et de AIBN (3 mg, 0.02 mmol) dans le $t\text{-BuOH}$ (0.5 mL) a été agitée à reflux pendant 16 h. Le mélange réactionnel a été concentré en utilisant du benzène comme azéotrope. Le résidu a été repris dans du dichlorométhane et filtré sur Célite®. Le solvant a été évaporé sous

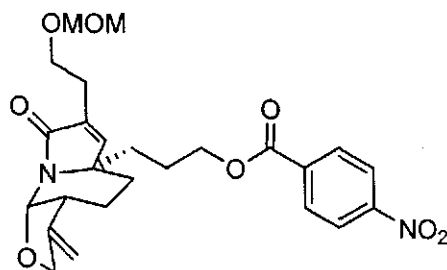
pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30:70). Une huile incolore (57 mg, 66%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.79 (s, 1H), 5.81 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 5.02 (br s, 1H), 4.92 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 4.62 (s, 2H), 4.47 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 4.23 (d, 2H, *J* = 13.2 Hz), 3.72 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.68-3.54 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.99-1.76 (m, 4H), 1.50-1.15 (m, 4H), 1.09-0.89 (m, 2H), 1.03 (d, 18H, *J* = 3.3 Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2943, 2865, 1697, 1109, 1033. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 493 (M⁺, 5), 450 ([M-C₃H₇]⁺, 100), 388 (20). **SMHR** calculée pour C₂₇H₄₇NO₅Si: 493.3223, trouvée: 493.3226. [α]_D²⁰ +66.0 (*c* = 0.41, CHCl₃).

Alcool (2-75)



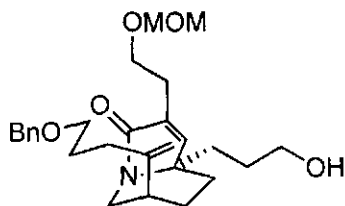
Du TBAF (1.0 M dans le THF, 0.14 mL, 0.14 mmol) a été ajouté à une solution de l'hémiaminal **3-187** (57 mg, 0.12 mmol) dans le THF (1.2 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 3 h à température ambiante avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (20 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (90:10). Une huile incolore (38 mg, 100%) a été obtenue. **RMN ¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.77 (s, 1H), 5.83 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 5.04 (br s, 1H), 4.94 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 4.62 (s, 2H), 4.51 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 4.26 (dt, 1H, *J* = 13.5 Hz, 2.2 Hz), 3.72 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.93 (dt, 1H, *J* = 13.2, 3.6 Hz), 1.83 (td, 2H, *J* = 10.0, 3.6 Hz), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.42-1.20 (m, 3H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3610-3202 (large), 3070, 2933, 2868, 1686, 1416, 1031. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 337 (M⁺, 25), 305 (27), 292 (60), 278 (42), 216 (90), 95 (100). **SMHR** calculée pour C₁₈H₂₇NO₅: 337.1889, trouvée: 337.1888. [α]_D²⁰ +68.8 (*c* = 0.42, CHCl₃).

Ester *p*-nitrobenzoïque (2-73)



Du chlorure de *p*-nitrobenzoyle (26 mg, 0.14 mmol) et du DMAP (26 mg, 0.21 mmol) ont été successivement ajoutés à une solution de l'alcool **3-043** (37 mg, 0.11 mmol) dans le dichlorométhane (1.1 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à reflux pendant 1 h avant d'être versé dans une solution aqueuse de HCl 1N (5 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (20 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50). Un solide blanc cassé (52 mg, 98%) a été obtenu. **P.f.** 58-60 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.29 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz), 8.19 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz), 6.77 (s, 1H), 5.83 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 5.04 (s, 1H), 4.93 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 4.62 (s, 2H), 4.41 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 4.30 (td, 2H, *J* = 6.1, 2.2 Hz), 4.23 (dt, 1H, *J* = 13.2, 2.2 Hz), 3.73 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.34 (s, 3H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.94 (dt, 1H, *J* = 13.2, 3.6 Hz), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.71-1.47 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.9 (s), 164.6 (s), 150.4 (s), 149.7 (s), 148.2 (d), 135.7 (s), 134.6 (s), 130.7 (d), 123.5 (d), 105.7 (t), 96.4 (t), 82.0 (d), 68.1 (t), 65.8 (t), 65.5 (t), 62.6 (s), 55.3 (q), 40.8 (d), 32.3 (t), 30.5 (t), 29.6 (t), 25.9 (t), 23.6 (t), 22.8 (t). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3112, 3076, 2926, 2854, 1725, 1693, 1529, 1412, 1276, 1106, 1029. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 486 (*M*⁺, 10), 441 (80), 278 (57), 216 (75), 120 (100), 95 (87). **SMHR** calculée pour C₂₅H₃₀N₂O₈: 486.2002, trouvée: 486.2007. [α]_D²⁰ +56.2 (*c* = 0.67, CHCl₃).

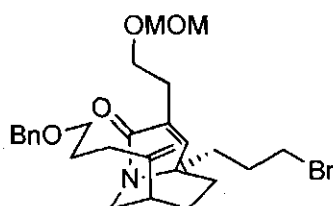
Alcool (3-29)



Du TBAF (1.0 M dans le THF, 0.20 mL, 0.20 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de **2-5** (58 mg, 0.094 mmol) dans le THF (1 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h 30 à

température ambiante avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (20 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (2:98). Une huile incolore (31 mg, 72%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37-7.25 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.40 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz), 3.71 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.57 (td, 2H, $J = 6.2, 2.9$ Hz), 3.46 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.34 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H, $J = 14.3, 4.7$ Hz), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.12-1.82 (m, 5H), 1.78-1.58 (m, 5H), 1.38 (td, 1H, $J = 13.1, 4.8$ Hz), 1.26-1.14 (m, 2H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3490-3312 (large), 2938, 2866, 1668, 1426, 1106, 1068, 1032. **SMHR** (m/z , intensité relative) 457 (M^+ , 30), 412 (40), 366 (50), 91 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_5$: 457.2828, trouvée: 457.2823. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -27.9$ ($c = 1.70$, CHCl_3).

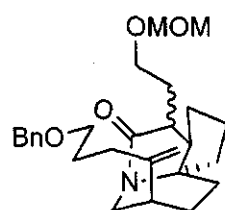
Bromure (3-30)



De la triphénylphosphine (18 mg, 0.069 mmol), de la 2,6-lutidine (12 μL , 0.10 mmol) et du CBr_4 (23 mg, 0.069 mmol) ont été successivement ajoutés à une solution de l'alcool **3-29** (31 mg, 0.068 mmol) dans le dichlorométhane (1.3 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 3 h à température ambiante avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau (20 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60). Une huile incolore (30 mg, 94%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36-7.25 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.41 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 3.70 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.45 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.34 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.33 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H, $J = 14.0, 4.7$ Hz), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 3H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 4H), 1.58-1.24 (m, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.3 (s), 146.7 (s), 146.4 (d),

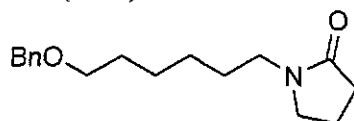
138.5 (s), 135.4 (s), 128.3 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 111.4 (t), 96.5 (t), 72.9 (t), 69.8 (t), 65.7 (t), 63.2 (s), 55.3 (q), 45.0 (t), 38.6 (t), 37.4 (d), 33.8 (t), 32.0 (t), 30.3 (t), 29.1 (t), 28.1 (t), 26.2 (t), 22.1 (t). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2934, 2866, 1678, 1454, 1410, 1110. **SMBR** (m/z , intensité relative) 519 (M⁺, 10), 476 (10), 366 (20), 91 (100). **SMHR** calculée pour C₂₇H₃₈NO₄Br: 519.1984, trouvée: 519.1989. $[\alpha]_D^{20}$ -21.5 (c = 1.33, CHCl₃).

Produit monocyclisé (3-31)



Une solution de *n*-Bu₃SnH (16 μ L, 0.060 mmol) dans le toluène (0.6 mL) a été ajoutée sur une période de 1 h à une solution du bromure **4-162** (16 mg, 0.031 mmol) et de AIBN (1.0 mg, 0.006 mmol) dans le toluène (0.6 mL). Le mélange résultant a ensuite été agité à reflux pendant 1 h avant d'évaporer le solvant sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur couche mince préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60). Une huile incolore (3.0 mg, 23%, mélange de diastéréoisomères 9:1) a été obtenue. **Diastéréoisomère majoritaire** : **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.24 (m, 5H), 4.98 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.66-4.59 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.29 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 3.72-3.55 (m, 2H), 3.47 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.38-3.26 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.93 (dd, 1H, J = 13.8, 5.0 Hz), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.22-1.25 (m, 17H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2940, 2874, 1680, 1454, 1430, 1106, 1038. **SMBR** (m/z , intensité relative) 441 (M⁺, 20), 410 ([M-CH₃O]⁺, 15), 396 ([M-C₂H₅O]⁺, 60), 91 (100). **SMHR** calculée pour C₂₇H₃₉NO₄: 441.2879, trouvée: 441.2887. $[\alpha]_D^{20}$ -27.2 (c = 0.28, CHCl₃).

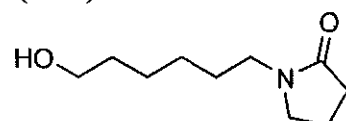
1-(6-(Benzyloxy)hexyl)pyrrolidin-2-one (3-46)



Du KHMDS (0.5M dans le toluène, 72.2 mL, 36.1 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de pyrrolidinone (2.70 mL, 35.5 mmol) dans le THF (120 mL). La solution résultante a été agitée à température ambiante pendant 2 h avant d'ajouter une solution de 1-iodo-6-benzyloxyhexane **3-44** (11.5 g, 36.1 mmol) dans le THF (60 mL). Le mélange résultant a été agité à reflux pendant 20 h avant d'être versée dans de l'eau (100 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de

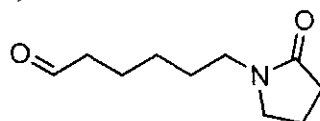
l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (200 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (60:40 → 80:20). Une huile incolore (6.23 g, 64%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.27 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.46 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.35 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 3.26 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 2.37 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 2.00 (quint, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3030, 2932, 2858, 1682, 1462, 1454, 1426, 1286, 1100. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 275 (M⁺, 2), 184 ([M-C₇H₇]⁺, 30), 169 (25), 98 (100). **SMHR** calculée pour C₁₇H₂₅NO₂ : 275.1885, trouvée: 275.1889.

1-(6-Hydroxyhexyl)pyrrolidin-2-one (3-47)



Du palladium sur charbon (10% p/p, 1.24 g) a été ajouté à une solution de **3-46** (6.23 g, 22.6 mmol) dans le THF (110 mL). La suspension résultante a été agitée pendant 3 h sous bullage de H₂. Après avoir bullé de l'argon pendant 15 minutes, le mélange a été filtré sur un bouchon de Célite®. Le solvant a été évaporé sous vide et une huile incolore (4.19 g, 100%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.62-3.61 (m, 2H), 3.36 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.27 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 2.38 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.00 (quint, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 4H), 1.44-1.24 (m, 4H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3630-3064 (large), 2930, 2858, 1666, 1466, 1288, 1056. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 185 (M⁺, 2), 167 (5), 126 (20), 98 (100). **SMHR** calculée pour C₁₀H₁₉NO₂ : 185.1416, trouvée: 185.1420.

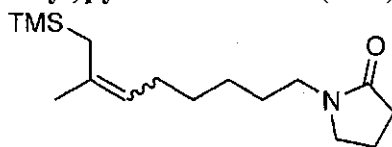
6-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)hexanal (3-48)



Du DMSO (1.95 mL, 27.4 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de chlorure d'oxalyle (1.16 mL, 13.7 mmol) dans le dichlorométhane (38 mL) à -78 °C. Cette solution a été agitée pendant 5 minutes avant d'ajouter une solution d'alcool **3-47** (2.11 g, 11.4 mmol) dans le dichlorométhane (25 mL). La solution résultante a été agitée pendant 1 h à -78 °C avant d'ajouter de la triéthylamine (7.94 mL, 57.0 mmol). L'agitation a été poursuivie pendant 2 h à température ambiante avant d'être versée dans de l'eau (50 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du

dichlorométhane (3 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse de HCl 1 M (100 mL) puis avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (100 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (80:20 → 100:0). Une huile incolore (1.65 g, 80%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.75 (s, 1H), 3.37 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 3.27 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 2.47-2.31 (m, 4H), 2.01 (quint, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.65 (quint, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.53 (quint, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.39-1.24 (m, 2H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2932, 2864, 1724, 1650, 1470, 1292. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 184 (MH⁺, 2), 183 (M⁺, 2), 140 (30), 98 (100), 84 (70). **SMHR** calculée pour C₁₀H₁₇NO₂ : 183.1259, trouvée: 183.1256.

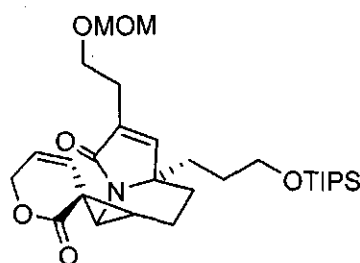
1-(7-Méthyl-8-(triméthylsilyl)oct-6-ényl)pyrrolidin-2-one (3-49)



Du *n*-BuLi (2.2 M dans l'hexane, 6.13 mL, 13.5 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une suspension d'iodure d'éthyltriphenylphosphonium (5.65 g, 13.5 mmol) dans le THF (60 mL) à -78 °C. Le mélange résultant a été agité pendant 1 h à température ambiante puis refroidi à 0 °C avant d'ajouter de l'(iodométhyl)triméthylsilane (2.00 mL, 13.5 mmol). L'agitation a été poursuivie pendant 2 h à température ambiante avant de refroidir la solution à -78 °C. Du *n*-BuLi (2.2 M dans l'hexane, 6.13 mL, 13.5 mmol) a alors été ajouté goutte à goutte et l'agitation a été poursuivie pendant 1.5 h à température ambiante avant de refroidir de nouveau à -78 °C. Une solution de l'aldéhyde **4-180** (1.65 g, 9.01 mmol) dans le THF (9 mL) a ensuite été ajoutée et l'agitation a été poursuivie pendant 19 h à température ambiante avant d'être versée dans de l'eau (75 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (100 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été trituré trois fois avec de l'éther diéthylique et filtré pour retirer l'oxyde de triphénylphosphine. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50). Une huile incolore (1.32 g, 52%, mélange 1 : 1 d'isomères) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.96 (isomère A, t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.91 (isomère B, t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 3.37 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.26 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.38 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.00 (quint, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.66-1.45 (m, 8H),

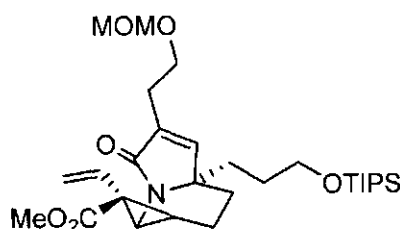
1.39-1.25 (m, 4H), 0.01 (isomère A, s, 9H), -0.01 (isomère B, s, 9H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2952, 2928, 2858, 1694, 1682, 1426, 1248. **SMBR** (m/z , intensité relative) 281 (M^+ , 40), 263 (25), 212 (20), 182 (65), 171 (100). **SMHR** calculée pour C₁₆H₃₁NO₁Si : 281.2175, trouvée: 281.2170.

Cyclopropane (3-73)



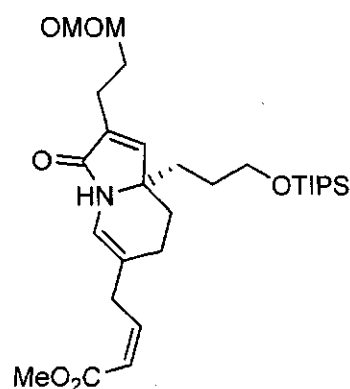
Une solution de vinyldiazolactone **3-72** (329 mg, 2.65 mmol) dans le dichlorométhane (13 ml) a été ajoutée sur 30 minutes à une solution d'énamide **2-3** (386 mg, 0.882 mmol) et de triméthylacétate de rhodium(II) dimérique (30 mg, 0.049 mmol) dans le dichlorométhane (8.8 ml). La solution résultante a été agitée pendant 20 minutes à température ambiante avant d'être concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (60:40). Une huile incolore (155 mg, 33% sur 3 étapes) a été obtenue. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.74 (s, 1H), 5.99 (dt, 1H, J = 10.2, 3.0 Hz), 5.19 (dt, 1H, J = 10.2, 1.7 Hz), 5.09 (dt, 1H, J = 15.7, 3.0 Hz), 4.94 (dt, 1H, J = 15.7 Hz, 3.0 Hz), 4.62 (s, 2H), 3.77-3.59 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 2.57 (tt, 2H, J = 6.9, 1.7 Hz), 2.39-2.23 (m, 2H), 1.98-1.70 (m, 4H), 1.36-0.93 (m, 6H), 1.04 (d, 18H, J = 3.9 Hz). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.6 (s), 170.4 (s), 146.8 (d), 135.6 (s), 124.7 (d), 120.2 (d), 96.3 (t), 76.7 (s), 68.3 (t), 65.4 (t), 62.6 (t), 61.7 (s), 55.1 (q), 37.6 (d), 30.4 (t), 29.3 (t), 27.1 (t), 25.9 (t), 25.4 (d), 17.9 (q), 15.5 (t), 11.8 (d). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2944, 2867, 1731, 1694, 1462, 1416, 1152, 1108. **SMBR** (m/z , intensité relative) 533 (M^+ , 20), 490 ($[M-C_3H_7]^+$, 100), 428 (50), 314 (20). **SMHR** calculée pour C₂₉H₄₇NO₆Si : 533.3172, trouvée: 533.3176. $[\alpha]_D^{20}$ +8.0 (c = 2.04, CHCl₃).

Vinylcyclopropane (3-77)



Une solution de vinyldiazoacétate **3-76** (1.06 g, 8.41 mmol) dans le dichlorométhane (13 mL) a été ajoutée sur 1 h à une solution d'énamide **2-3** (652 mg, 1.49 mmol) et de triméthylacétate de rhodium(II) dimérique (45 mg, 0.074 mmol) dans le dichlorométhane (7.5 mL). La solution résultante a été agitée pendant 20 minutes à température ambiante avant d'être concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80 → 40:60). Une huile jaunâtre (128 mg, 16% sur 3 étapes) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.61 (s, 1H), 5.52-5.43 (m, 1H), 5.33-5.27 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80-3.55 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 3.28 (s, 3H), 2.52 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.85-1.59 (m, 4H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.12-0.88 (m, 4H), 0.99 (d, 18H, *J* = 3.9 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.4 (s), 171.3 (s), 146.8 (d), 135.5 (s), 128.4 (d), 123.7 (t), 96.3 (t), 65.5 (t), 62.7 (t), 61.4 (s), 55.1 (q), 52.4 (q), 36.1 (d), 32.4 (s), 29.3 (t), 29.1 (t), 27.0 (t), 26.0 (t), 23.5 (d), 17.9 (q), 16.2 (t), 11.8 (d). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2945, 2866, 1716, 1694, 1254, 1108. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 535 (*M*⁺, 60), 492 ([*M*-C₃H₇]⁺, 100), 490 ([*M*-CH₂OCH₃]⁺, 70), 290 (10). **SMHR** calculée pour C₂₉H₄₉NO₆Si : 535.3329, trouvée: 535.3337. [*α*]_D²⁰ -9.1 (*c* = 0.94, CHCl₃).

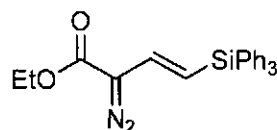
Produit d'addition vinylogue (3-78)



Obtenu comme produit secondaire dans la réaction de cyclopropanation entre le vinyldiazoacétate **3-76** et l'énamide **2-3** visant à obtenir le vinylcyclopropane **3-77**. Une huile jaunâtre (129 mg, 16% sur 3 étapes) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.75 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.15 (dt, 1H, *J* = 11.3, 7.7 Hz), 5.80 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz), 4.56 (s, 2H), 3.81-3.51 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 3.29 (s, 3H), 2.54 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.17-1.95 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.34-1.14 (m, 4H), 0.99-0.89 (m, 2H), 0.97 (d, 18H, *J* = 3.3 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.2 (s), 166.5 (s), 146.9 (d), 146.4 (d), 135.6 (s), 120.4 (d), 119.3 (s), 117.3 (d), 96.3 (t), 65.5 (t), 62.8 (t), 62.5 (s), 55.2 (q), 51.1 (q), 33.6 (t), 29.5 (t), 29.3 (t), 26.8 (t), 25.9 (t), 23.9 (t), 17.9 (q), 11.8 (d). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2946, 2866, 1724, 1694, 1392, 1108. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 535 (*M*⁺, 100), 492 ([*M*-

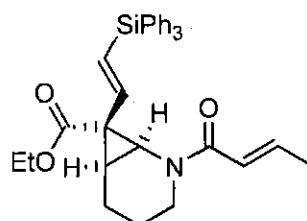
$C_3H_7]^+$, 60), 490 ($[M-CH_2OCH_3]^+$, 50), 290 (10). **SMHR** calculée pour $C_{29}H_{49}NO_6Si$: 535.3329, trouvée: 535.3326. $[\alpha]_D^{20}$ -19.6° ($c = 0.78$, $CHCl_3$).

Diazovinylsilane (3-83)



De l'azoture de *p*-acétamidobenzènesulfonyl (765 mg, 3.18 mmol) et du DBU (0.50 mL, 3.3 mmol) ont été successivement ajoutés à une solution de **3-82** (950 mg, 2.55 mmol) dans l'acétonitrile (25 mL) à 0 °C. Le mélange a été agité à 0 °C pendant 3 h 30 avant d'être concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été adsorbé sur du gel de silice avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:98). Une huile jaune vif (764 mg, 75%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.61-7.34 (m, 15H), 6.47 (d, 1H $J = 18.7$ Hz), 5.88 (d, 1H, $J = 18.7$ Hz), 4.24 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.27 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3031, 3015, 2949, 2853, 2083, 1709, 1437, 1332, 1130. **SMBR** (m/z , intensité relative) 247 (MH^+ , 20), 260 (40), 114 (100). **SMHR** calculée pour $C_{24}H_{23}N_2O_2Si$ (MH^+) : 399.1523, trouvée: 399.1529.

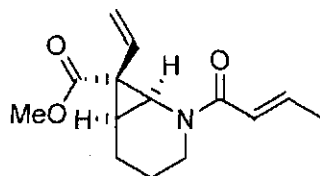
Vinylcyclopropane (rac-3-84)



Une solution de diazovinylsilane **3-83** (764 mg, 1.92 mmol) dans le dichlorométhane (9.5 mL) a été ajoutée sur 30 minutes à une solution d'énamide **2-28** (111 mg, 0.734 mmol) et d'octanoate de rhodium(II) dimérique (29 mg, 0.037 mmol) dans le dichlorométhane (3.7 mL). La solution résultante a été agitée pendant 30 minutes à température ambiante avant d'être concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80 → 40:60). Une huile jaunâtre (363 mg, 95%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.62-7.30 (m, 15H), 6.88-6.76 (m, 1H), 6.65 (d, 1H, $J = 19.3$ Hz), 6.22 (dd, 1H, $J = 15.4, 1.8$ Hz), 5.67 (d, 1H, $J = 19.3$ Hz), 4.28-4.04 (m, 2H), 3.80 (dt, 1H, $J = 13.8, 4.9$ Hz), 3.47 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 2.65 (ddd, 1H, $J = 13.8, 10.5, 3.3$ Hz), 2.29 (td, 1H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 2.09-1.83, (m, 1H), 1.77 (dd, 1H, $J = 6.6, 1.8$ Hz), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.45-0.90 (m, 3H), 1.32 (t,

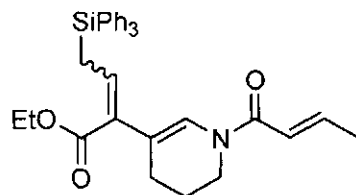
3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3068, 3048, 2938, 2872, 1710, 1668, 1628, 1428, 1248, 1112. **SMBR** (m/z , intensité relative) 521 (M^+ , 30), 506 ($[M-CH_3]^+$, 25), 492 ($[M-CH_2CH_3]^+$, 15), 259 (40), 84 (100). **SMHR** calculée pour C₃₃H₃₅NO₃Si : 521.2386, trouvée: 521.2388.

Vinylcyclopropane (*rac*-3-85)



Une solution de vinyldiazoacétate **3-76** (1.25 g, 9.91 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) a été ajoutée sur 30 minutes à une suspension de l'énamide **3-021** (305 mg, 2.01 mmol) et de triméthylacétate de rhodium(II) dimérique (31 mg, 0.051 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL). Le solvant a ensuite été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80). Une huile jaune (118 mg, 24%) a été obtenue. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.00 (dq, 1H, $J = 14.9$ Hz, 7.2 Hz), 6.24 (dd, 1H, $J = 14.9$, 1.7 Hz), 5.55-5.32 (m, 3H), 3.98 (dt, 1H, $J = 13.2$, 4.8 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.48 (d, 1H, 9.4 Hz), 2.72 (ddd, 1H, 13.2, 10.4, 3.3), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.86 (dd, 3H, $J = 7.2$ Hz, 1.7 Hz), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 1H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3012, 2952, 2868, 1715, 1667, 1629, 1412, 1251. **SMBR** (m/z , intensité relative) 249 (M^+ , 60), 181 (100), 122 (40). **SMHR** calculée pour C₁₄H₁₉NO₃ : 249.1365, trouvée: 249.1366.

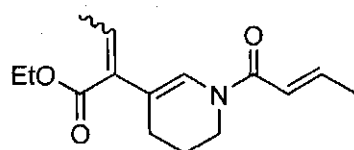
Énamide (3-86)



De l'acide trifluoroacétique (23 μ L, 0.30 mmol) a été ajouté à une solution de vinylcyclopropane *rac*-**3-84** (31 mg, 0.060 mmol) dans le dichlorométhane (1.2 mL). La solution résultante a été agitée à reflux pendant 24 h avant d'être concentrée sous pression réduite. Le résidu a été repris dans du dichlorométhane et versé dans une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (20 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par

chromatographie sur couche mince préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50). Une huile incolore (15 mg, 100%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **rotamère A** 7.62-7.32 (m, 15H), 6.95 (s, 1H), 6.58-6.35 (m, 1H), 5.81 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 5.59 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 4.12 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.75 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 1.67-1.49 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 4H) **rotamère B** 7.62-7.32 (m, 15H), 6.85 (s, 1H), 6.58-6.35 (m, 1H), 5.38 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz), 4.72 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.17 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 2H), 1.42 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.28-1.21 (m, 4H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3070, 3050, 2940, 2858, 1708, 1660, 1616, 1428, 1260, 1110, 740, 702. **SMBR** (m/z , intensité relative) 521 (M^+ , 20), 506 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 30), 259 (100), 199 (40). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$: 521.2386, trouvée: 521.2388.

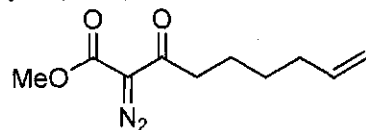
Énamide (3-89)



Du TBAF (1.0 M dans le THF, 0.30 mL, 0.30 mmol) a été ajouté à une solution de vinylcyclopropane **rac-3-84** (31 mg, 0.059 mmol) dans le THF (1.2 mL). Le mélange réactionnel a été agité à reflux pendant 30 minutes avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (20 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur couche mince préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50). Une huile incolore (10 mg, 67%) a été obtenue. **RMN ^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **rotamère A** 6.87 (dq, 1H, $J = 14.9, 6.9$ Hz), 6.76-6.74 (m, 1H), 6.27 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz), 5.13 (q, 1H, $J = 7.9$ Hz), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.03 (td, 1H, $J = 14.3, 2.8$ Hz), 2.85-2.51 (m, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.88 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.50-1.10 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.9$ Hz) **rotamère B** 6.87 (dq, 1H, $J = 14.9, 6.9$ Hz), 6.76-6.74 (m, 1H), 6.25 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz), 4.51 (q, 1H, $J = 7.9$ Hz), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 2.85-2.51 (m, 3H), 2.35 (dd, 1H, $J = 17.6, 9.9$ Hz), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.88 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.50-1.10 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.9$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2980, 2940, 2858, 1713, 1660, 1615, 1447, 1427, 1281, 1243, 1093.

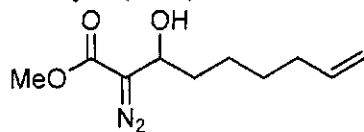
SMBR (m/z , intensité relative) 263 (M^+ , 100), 195 (85), 166 (60). **SMHR** calculée pour $C_{15}H_{21}NO_3$: 263.1521, trouvée: 263.1523.

2-Diazo-3-oxonon-8-énoate de méthyle (3-91)



De la triéthylamine (4.70 mL, 33.9 mmol) a été ajoutée à une solution d'azoture de *p*-acétamidobenzènesulfonyl (7.40 g, 30.8 mmol) et de β -cétoester **3-90** (5.01 g, 27.1 mmol) dans l'acétonitrile (70 mL) à 0 °C. La solution résultante a été agitée pendant 17 h en la laissant graduellement se réchauffer jusqu'à température ambiante. Le mélange réactionnel a ensuite été concentré sous pression réduite et le résidu a été repris dans de l'éther diéthylique (75 mL) et une solution aqueuse de KOH 5% (75 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 75 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (150 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (10:90). Une huile jaune vif (5.69 g, 100%) a été obtenue. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.51 (ddt, 1H, $J = 16.8, 9.9, 7.2$ Hz), 4.71 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 4.64 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 3.55 (s, 3H), 2.56 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 1.79 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.36 (quint, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.16 (quint, 2H, $J = 7.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 191.8 (s), 161.2 (s), 138.1 (d), 114.1 (t), 74.9 (s), 51.6 (q), 39.5 (t), 33.2 (t), 28.1 (t), 23.4 (t). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3076, 2936, 2856, 2135, 1725, 1659, 1437, 1311, 1222, 1206, 1134. **SMBR** (m/z , intensité relative) 211 (MH^+ , 5), 142 (100), 122 (60), 113 (65), 95 (75), 81 (70). **SMHR** calculée pour $C_{10}H_{15}N_2O_3$ (MH^+): 211.1083, trouvée: 211.1084.

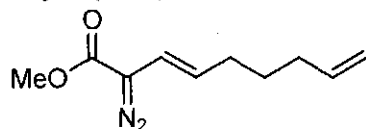
2-Diazo-3-hydroxynon-8-énoate de méthyle (3-92)



Du $NaBH_4$ (2.04 g, 54.0 mmol) a été lentement ajouté à une solution de diazocétoester **3-91** (5.69 g, 27.0 mmol) dans le méthanol (135 mL) à 0 °C. Le mélange a été agité à 0 °C pendant 30 minutes avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ (75 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 100 mL). Les fractions organiques ont été

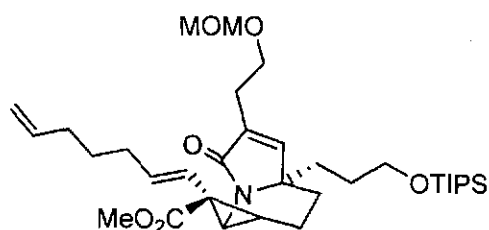
combinées, lavées avec de l'eau (200 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (40:60). Une huile jaune vif (5.40 g, 94%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.79 (ddt, 1H, J = 17.1, 10.5, 6.6 Hz), 5.00 (dd, 1H, J = 17.1, 1.7 Hz), 4.95 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.46 (br s, 1H), 2.07 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.66-1.21 (m, 5H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3612-3195, 3078, 2931, 2860, 2097, 1697, 1681, 1439, 1297. **SMBR** (m/z , intensité relative) 212 (M^+ , 20), 111 (40), 97 (85), 84 (100). **SMHR** calculée pour C₁₀H₁₆N₂O₃: 212.1161, trouvée: 212.1163.

(E)-2-Diazonona-3,8-diénoate de méthyle (3-93)



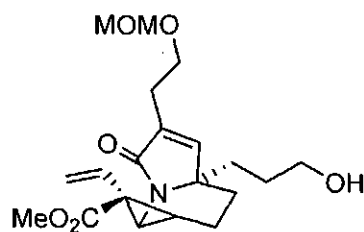
Du POCl₃ (3.6 mL, 39 mmol) a été ajoutée à une solution de **3-92** (5.39 g, 25.4 mmol) et de triéthylamine (14.2 mL, 102 mmol) dans le dichlorométhane (125 mL) à 0 °C. La solution résultante a été agitée pendant 18 h en la laissant graduellement se réchauffer jusqu'à température ambiante avant d'être versée dans de l'eau (50 mL). Les phases ont été séparées et la phase organique a été lavée avec de l'eau (2 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (5:95). Une huile orange vif (3.56 g, 72%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.80 (ddt, 1H, J = 17.1, 10.2, 6.6 Hz), 5.73 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 5.31 (dt, 1H, J = 15.9, 6.6 Hz), 5.00 (dd, 1H, J = 17.1, 1.7 Hz), 4.96 (dd, 1H, J = 10.2, 1.7 Hz), 3.80 (s, 3H), 2.20 (qd, 2H, J = 6.2, 1.7 Hz), 2.06 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 1.50 (quint, 2H, J = 6.6 Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3076, 2996, 2978, 2952, 2930, 2852, 2081, 1710, 1437, 1312, 1254. **SMBR** (m/z , intensité relative) 194 (M^+ , 10), 162 (30), 140 (30), 126 (35), 108 (70), 79 (100). **SMHR** calculée pour C₁₀H₁₄N₂O₂: 194.1055, trouvée: 194.1057.

Vinylcyclopropane (3-94)



Une solution de vinyl diazo **3-93** (1.16 g, 5.97 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL) a été ajoutée sur 30 minutes à une solution d'énamide **2-3** (1.31 g, 2.99 mmol) et d'octanoate de rhodium(II) dimérique (116 mg, 0.150 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL). La solution résultante a été agitée pendant 30 minutes à température ambiante avant d'être concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30:70). Une huile incolore (1.23 g, 68% sur 3 étapes) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.63 (s, 1H), 5.81-5.67 (m, 2H), 5.11 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz), 4.94 (dd, 1H, *J* = 16.1, 1.7 Hz), 4.91 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 4.60 (s, 2H), 3.69 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.62 (td, 2H, *J* = 6.1, 1.7 Hz), 3.36 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 3.33 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.99 (q, 4H, *J* = 7.2 Hz), 1.86-1.62 (m, 4H), 1.42-1.25 (m, 4H), 1.15-0.99 (m, 4H), 1.03 (d, 18H, *J* = 3.3 Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2941, 2865, 1715, 1693, 1416, 1248, 1110. **SMHR** (*m/z*, intensité relative) 603 (M⁺, 20), 560 (40), 394 (100). **SMBR** calculée pour C₃₄H₅₇NO₆Si : 603.3955, trouvée: 603.3958. [α]_D²⁰ -16.2 (*c* = 1.79, CHCl₃).

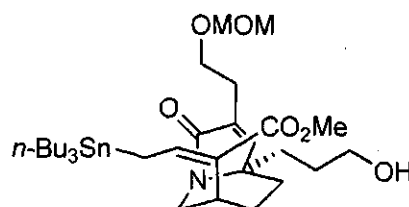
Alcool (**3-98**)



Du TBAF (1.0 M dans le THF, 0.50 mL, 0.50 mmol) a été ajouté à une solution de **3-77** (128 mg, 0.238 mmol) dans le THF (4.8 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h 30 à température ambiante avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (20 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (40 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (0:100 → 5:95). Une huile incolore (61 mg, 68%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.63 (s, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H, *J* = 11.0, 2.2 Hz), 5.31 (dd, 1H, *J* = 17.6, 2.2 Hz), 4.57 (s, 2H), 3.66 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.36 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 3.30 (s, 3H), 2.52 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.39 (br, 1H), 2.28-2.14 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.17-1.06 (m, 1H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.4 (s), 171.5 (s), 146.9 (d), 135.5 (s), 128.3 (d), 123.8 (t), 96.4 (t), 65.5 (t), 62.3 (t), 61.5 (s), 55.2 (q), 52.5

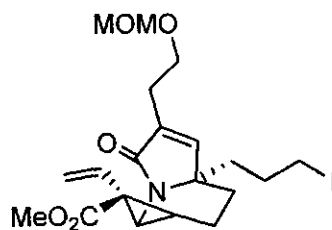
(q), 36.1 (d), 32.4 (s), 29.3 (t), 29.1 (t), 26.6 (t), 26.0 (t), 23.5 (d), 16.2 (t). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3617-3185 (large), 2950, 2874, 1715, 1682, 1418, 1254, 1148, 1110. **SMBR** (m/z , intensité relative) 379 (M^+ , 10), 334 (100), 258 (15). **SMHR** calculée pour C₂₀H₂₉NO₆ : 379.1995, trouvée: 379.1996. $[\alpha]_D^{20}$ -19.4 (c = 0.55, CHCl₃).

Allylstannane (3-99)



Une solution de vinylcyclopropane **3-98** (61 mg, 0.16 mmol), de n -Bu₃SnH (65 μ L, 0.24 mmol) et de AIBN (2.7 mg, 0.016 mmol) dans le benzène (8 mL) a été agitée à reflux pendant 5 h. Le solvant a ensuite été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (60:40 \rightarrow 80:20). Une huile incolore (56 mg, 52%) a été obtenue. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.67 (s, 1H), 6.42 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 4.59 (s, 2H), 4.24 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 3.69 (td, 2H, J = 6.6, 2.2 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.66-2.46 (m, 2H), 2.32 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 2.14 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.47-1.37 (m, 5H), 1.33-1.17 (m, 9H), 0.89-0.77 (m, 8H), 0.85 (t, 9H, J = 7.2 Hz). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.1 (s), 168.6 (s), 146.8 (d), 144.6 (d), 135.0 (s), 123.9 (s), 96.4 (t), 65.7 (t), 63.4 (s), 62.4 (t), 55.3 (q), 50.8 (q), 38.7 (t), 34.5 (d), 29.1 (t), 29.0 (t), 28.0 (t), 27.2 (t), 26.1 (t), 24.1 (t), 17.1 (t), 13.7 (q), 9.9 (t), *un signal manquant*. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3588-3152 (large), 2953, 2927, 2871, 1694, 1681, 1667, 1434, 1150, 1047. **SMBR** (m/z , intensité relative) 671 (M^+ , 5), 614 (100), 336 (40), 290 (70), 260 (60), 177 (35). **SMHR** calculée pour C₃₂H₅₇NO₆Sn : 671.3208, trouvée: 671.3214. $[\alpha]_D^{20}$ -20.9 (c = 1.12, CHCl₃).

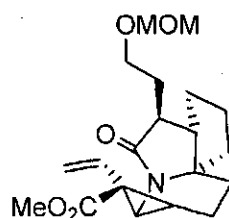
Iodure (3-102)



Une solution d'alcool **3-98** (69 mg, 0.18 mmol) dans le dichlorométhane (1.8 mL) a été ajoutée à une solution de triphénylphosphine (48 mg, 0.18 mmol), d'imidazole (25 mg, 0.37 mmol) et de I₂ (46 mg,

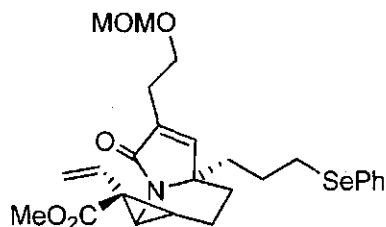
0.18 mmol) dans le dichlorométhane (1.8 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h à 0 °C avant d'être versé dans une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ 1 M (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau (20 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (60:40). Une huile incolore (57.4 mg, 64%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.64 (s, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 5.39-5.33 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.71 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.41 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 3.35 (s, 3H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.58 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.31-2.20 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.74-1.53 (m, 4H), 1.25-1.12 (m, 1H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2950, 2930, 2886, 1714, 1692, 1682, 1416, 1252, 1146, 1112, 1036. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 489 (M⁺, 10), 444 (100), 277 (50), 128 (45). **SMHR** calculée pour C₂₀H₂₈INO₅: 489.1012, trouvée: 489.1014. [α]_D²⁰ -9.7 (*c* = 1.09, CHCl₃).

Tricycle (3-103)



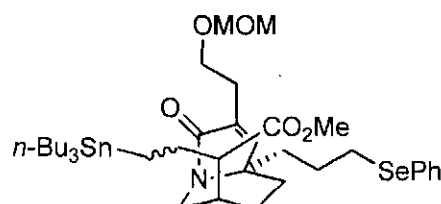
Une solution de *n*-Bu₃SnH (36 μL, 0.13 mmol) dans le benzène (11 mL) a été ajoutée sur 1 h à une solution d'iodure **5-180** (55 mg, 0.11 mmol) et de AIBN (1.8 mg, 0.011 mmol) dans le benzène (11 mL) à reflux. L'agitation à reflux a été poursuivie pendant 30 minutes. Le solvant a ensuite été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (60:40). Une huile incolore (19.4 mg, 48%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.58 (dd, 1H, *J* = 17.3, 10.5 Hz), 5.43 (dd, 1H, *J* = 10.5, 2.2 Hz), 5.37 (dd, 1H, *J* = 17.3, 2.2 Hz), 4.62 (AB q, 2H), 3.72-3.46 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 3.36 (s, 3H), 2.21-1.48 (m, 12H), 1.41-1.25 (m, 2H), 0.92 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2949, 2868, 1715, 1688, 1682, 1417, 1252, 1148, 1112, 1041. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 363 (M⁺, 5), 318 (100), 286 (40), 258 (20). **SMHR** calculée pour C₂₀H₂₉NO₅: 363.2046, trouvée: 363.2047. [α]_D²⁰ -23.8 (*c* = 1.94, CHCl₃).

Phénylsélénure (3-104)



Du PhSeCN (43 μ L, 0.35 mmol) et de la tributylphosphine (87 μ L, 0.35 mmol) ont été ajoutés à une solution de l'alcool **3-98** dans le THF (1.8 mL) à 0 °C. La solution résultante a été agitée à 0 °C pendant 2 h 45. Le solvant a ensuite été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50). Une huile incolore (68 mg, 75%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.48-7.43 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 5.55-5.46 (m, 1H), 5.37-5.31 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (td, 2H, $J = 6.6, 1.7$ Hz), 3.34 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 3.33 (s, 3H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.53 (td, 2H, $J = 6.6, 1.1$ Hz), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.25-1.07 (m, 1H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3058, 2941, 2882, 2822, 1713, 1690, 1682, 1415, 1251, 1147, 1110, 1034. **SMBR** (m/z , intensité relative) 519 (M^+ , 40), 474 (100), 163 (50), 105 (85). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Se}$: 519.1524, trouvée: 519.1528. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2.0$ ($c = 0.51$, CHCl_3).

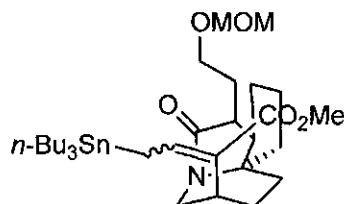
Allylstannane (3-105)



Une solution de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (35 μ L, 0.13 mmol) dans le benzène (11 mL) a été ajoutée sur 2 h à une solution de vinylcyclopropane **3-104** (57 mg, 0.11 mmol) et de AIBN (1.8 mg, 0.011 mmol) dans le benzène (11 mL) à reflux. L'agitation à reflux a été poursuivie pendant 30 minutes. Le solvant a ensuite été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80 \rightarrow 60:40). Une huile incolore (16.1 mg, 18%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46-7.43 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.44 (t, 1H, $J = 9.9$ Hz), 4.58 (s, 2H), 4.23 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.84 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.64-2.45 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.17 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.72-1.21 (m, 18H), 0.91-0.70 (m, 15H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2952, 2926, 2870, 2854, 1682, 1416, 1148, 1048. **SMBR** (m/z , intensité relative) 811

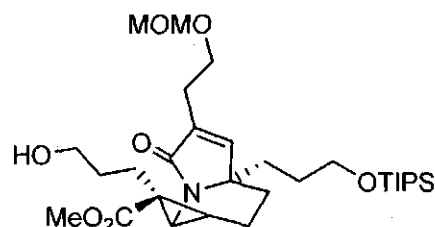
(M^+ , 10), 655 (15), 203 (40), 177 (45), 91 (55), 78 (100). **SMHR** calculée pour $C_{38}H_{61}NO_5SeSn$: 811.2737, trouvée: 811.2742. $[\alpha]_D^{20}$ -26.1 ($c = 1.61$, $CHCl_3$).

Allylstannane (3-106)



Obtenu comme produit secondaire dans la réaction de fragmentation radicalaire sur **3-104** pour obtenir l'allylstannane **3-105**. Une huile incolore (16.9 mg, 23%) a été obtenue. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.42 (t, 1H, $J = 9.9$ Hz), 4.62 (AB q, 2H), 4.16 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 3.71-3.56 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 3H), 2.02-1.36 (m, 18H), 1.35-1.23 (m, 7H), 0.97-0.75 (m, 8H), 0.88 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2954, 2924, 2870, 1682, 1428, 1148, 1045. **SMBR** (m/z , intensité relative) 655 (M^+ , 20), 598 ($[M-C_4H_9]^+$, 30), 177 (95), 121 (80), 77 (100). **SMHR** calculée pour $C_{32}H_{57}NO_5Sn$: 655.3258, trouvée: 655.3262. $[\alpha]_D^{20}$ -65.1 ($c = 1.69$, $CHCl_3$).

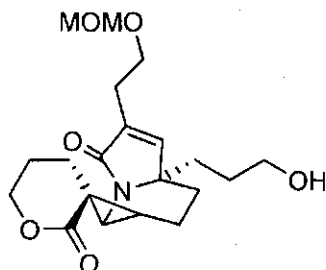
Alcool (3-108)



Une suspension de cyclopropane **2-53** (112 mg, 0.170 mmol) et de $Pd(OH)_2$ sur charbon (20% p/p, 18 mg) dans le THF (3.6 mL) a été agitée pendant 3 h à température ambiante sous atmosphère de H_2 . Le mélange a ensuite été filtré sur un bouchon de Célite®. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Une huile jaune (68 mg, 71%) a été obtenue. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.68 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.53 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.31 (s, 3H), 3.26 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 2.54 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.06-1.58 (m, 8H), 1.31-1.19 (m, 3H), 1.08-0.97 (m, 4H), 1.05 (d, 18H, $J = 3.9$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3602-3204 (large), 2944, 2866, 1721, 1693, 1463, 1419, 1111. **SMBR** (m/z , intensité relative) 567 (M^+ , 5), 536 ($[M-CH_3O]^+$, 30), 492

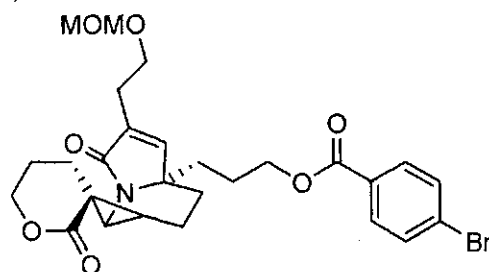
(100), 461 (40). **SMHR** calculée pour $C_{30}H_{53}NO_7Si$: 567.3591, trouvée: 567.3594. $[\alpha]_D^{20} +5.5$ ($c = 1.28$, $CHCl_3$).

Alcool (3-110)



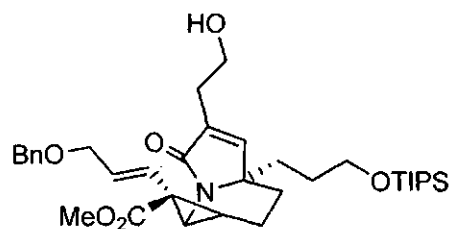
Du TBAF (1 M dans le THF, 0.14 mL, 0.14 mmol) a été ajouté à une solution de cyclopropane **3-108** (68 mg, 0.12 mmol) dans le THF (2.4 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 45 minutes à température ambiante avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (20 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (5:95). Une huile incolore (30 mg, 67%) a été obtenue. **RMN 1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.72 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.31 (ddd, 1H, $J = 11.6, 8.8, 3.3$ Hz), 3.70 (td, 2H, $J = 6.6, 1.7$ Hz), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 2.56 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 2H), 1.19 (dd, 1H, $J = 13.2, 6.6$ Hz), 1.14-0.89 (m, 1H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3636-3192 (large), 2940, 2872, 1706, 1682, 1418, 1258, 1147. **SMBR** (m/z , intensité relative) 411 (M^+ , 5), 242 (100), 186 (70), 84 (50). **SMHR** calculée pour $C_{21}H_{33}NO_7$: 411.2257, trouvée: 411.2260. $[\alpha]_D^{20} -29.8$ ($c = 1.01$, $CHCl_3$).

Ester *p*-bromobenzoïque (3-111)



Du chlorure de *p*-bromobenzoyl (40 mg, 0.18 mmol) et du DMAP (27 mg, 0.22 mmol) ont été successivement ajoutés à une solution de l'alcool **3-110** (30 mg, 0.073 mmol) dans le dichlorométhane (1.5 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à reflux pendant 1 h avant d'être versé dans une solution aqueuse de HCl 1N (5 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (10 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Une cire blanchâtre (44 mg, 100%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.87 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.73 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.33 (ddd, 1H, *J* = 11.6, 8.8, 2.8 Hz), 4.27 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.73 (td, 2H, *J* = 6.6, 2.2 Hz), 3.33 (dd, 1H, *J* = 8.5, 1.7 Hz), 3.33 (s, 3H), 2.60 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.32-2.06 (m, 3H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.73-1.50 (m, 4H), 1.26-0.83 (m, 3H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2952, 2930, 2876, 1714, 1690, 1590, 1414, 1398, 1272, 1106. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 563 (M⁺, 5), 518 (100), 289 (20). **SMHR** calculée pour C₂₇H₃₂BrNO₇: 561.1362, trouvée: 561.1367. [α]_D²⁰ -25.3 (*c* = 0.71, CHCl₃).

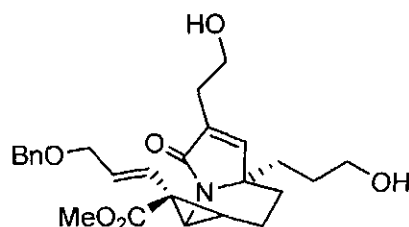
Alcool (3-112)



Une solution de *B*-bromocatécholborane (26 mg, 0.13 mmol) dans le dichlorométhane (0.7 mL) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de vinylcyclopropane **2-52** (48 mg, 0.073 mmol) dans le dichlorométhane (14.6 mL) à -78 °C. La solution résultante a été agitée pendant 20 minutes à -78 °C avant d'ajouter une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (3 mL). L'agitation a été poursuivie en laissant la réaction se réchauffer jusqu'à température ambiante. Le mélange réactionnel a été versé dans une solution aqueuse de NaOH 0.2 M (3 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaOH 0.1 M (10 mL), avec de l'eau (10 mL) puis avec de la saumure (10 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (60:40). Une huile incolore (23 mg, 53%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36-7.27 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 5.94 (dt, 1H, *J* = 16.0, 6.0 Hz), 5.44 (d, 1H, *J* =

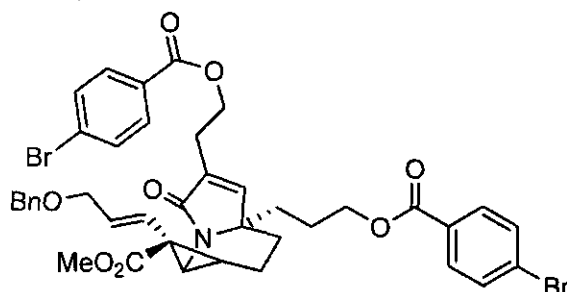
16.0 Hz), 4.47 (AB q, 2H), 3.98 (dd, 2H, $J = 6.0, 1.1$ Hz), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.79-3.58 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 3.45 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 1.91 (dd, 1H, $J = 14.8, 6.0$ Hz), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.36-1.14 (m, 2H), 1.11-0.95 (m, 4H), 1.04 (d, 18H, $J = 3.9$ Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3595-3167 (large), 2942, 2864, 1714, 1674, 1420, 1250, 1116. **SMBR** (m/z , intensité relative) 611 (M^+ , 5), 568 (20), 503 (20), 460 (60), 91 (100), 76 (40). **SMHR** calculée pour C₃₅H₅₃NO₆Si: 611.3642, trouvée: 611.3644. $[\alpha]_D^{20}$ -14.1 ($c = 0.88$, CHCl₃).

Diol (3-113)



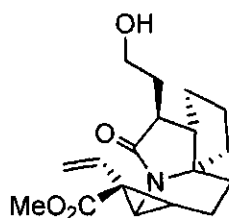
Du TBAF (1.0 M dans le THF, 75 μ L, 0.075 mmol) a été ajouté à une solution de cyclopropane **3-112** (23 mg, 0.038 mmol) dans le THF (3.8 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 45 minutes à température ambiante avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (20 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (10:90). Une huile incolore (13 mg, 76%) a été obtenue. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.24 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 5.93 (dt, 1H, $J = 16.0, 5.8$ Hz), 5.42 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 4.46 (AB q, 2H), 3.97 (dd, 2H, $J = 5.8, 1.4$ Hz), 3.76-3.59 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.43 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 2.51 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 2.32-2.18 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.24-1.12 (m, 1H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3638-3156 (large), 2921, 2851, 1714, 1667, 1427, 1251, 1119, 1054. **SMBR** (m/z , intensité relative) 455 (M^+ , 5), 346 (100), 288 (20), 91 (50). **SMHR** calculée pour C₂₆H₃₃NO₆: 455.2308, trouvée: 455.2313. $[\alpha]_D^{20}$ -27.9 ($c = 1.30$, CHCl₃).

Diester *p*-bromobenzoïque (3-114)



Du chlorure de *p*-bromobenzoylé (15.6 mg, 0.0711 mmol) et du DMAP (10.5 mg, 0.0860 mmol) ont été successivement ajoutés à une solution du diol **3-113** (13.0 mg, 0.0285 mmol) dans le dichlorométhane (2.5 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à reflux pendant 1 h avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (5 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (10 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50). Une cire blanchâtre (20.1 mg, 86%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.83 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.50 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.34-7.23 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 5.93 (dt, 1H, *J* = 16.2, 5.8 Hz), 5.42 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 4.52-4.38 (m, 4H), 4.19 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.95 (dd, 2H, *J* = 5.8, 1.1 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.45 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 2H), 1.30-1.08 (m, 2H), 0.97-0.83 (m, 1H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2920, 2850, 1722, 1716, 1590, 1271, 1118, 1104, 1012. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 821 (M⁺, 5), 730 (25), 715 (40), 183 (90), 91 (100). **SMHR** calculée pour C₄₀H₃₉Br₂NO₈: 819.1042, trouvée: 819.1039. [α]_D²⁰ -11.4 (*c* = 1.12, CHCl₃).

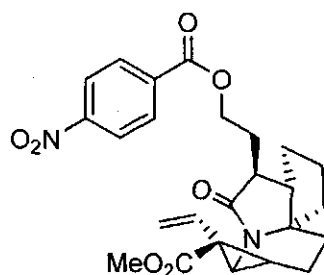
Alcool (3-115)



Une solution de *B*-bromocatécholborane (23 mg, 0.12 mmol) dans le dichlorométhane (0.6 mL) est ajouté goutte à goutte à une solution de vinylcyclopropane **3-103** (23 mg, 0.063 mmol) dans le dichlorométhane (13 mL) à -78 °C. La solution résultante est agitée pendant 25 minutes à -78 °C avant

d'ajouter une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (3 mL). L'agitation est poursuivie en laissant la réaction se réchauffer jusqu'à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans une solution aqueuse de NaOH 0.2 M (3 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaOH 0.1 M (10 mL), avec de l'eau (10 mL) puis avec de la saumure (10 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (60:40 \rightarrow 100:0). Une huile incolore (9.6 mg, 48%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.10 (dd, 1H, $J = 17.1, 11.0$ Hz), 5.47 (dd, 1H $J = 11.0, 2.2$ Hz), 5.39 (dd, 1H, $J = 17.1, 2.2$ Hz), 4.34 (dd, 1H, $J = 8.3, 3.3$ Hz), 3.83-3.69 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.43 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 2.24 (dt, 1H, $J = 9.4, 5.5$ Hz), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.96-1.49 (m, 11H), 1.40-1.24 (m, 1H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3645-3097 (large), 2945, 2879, 1710, 1675, 1414, 1256, 1148, 1106. **SMBR** (m/z , intensité relative) 319 (M^+ , 5), 210 (100), 152 (20), 91 (50). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: 319.1784, trouvée: 319.1785. $[\alpha]_D^{20}$ -11.7 ($c = 0.87, \text{CHCl}_3$).

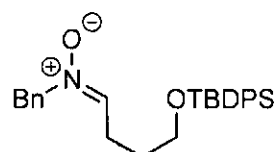
Ester *p*-nitrobenzoïque (3-116)



Du chlorure de *p*-nitrobenzoyle (8.4 mg, 0.045 mmol) et du DMAP (7.3 mg, 0.060 mmol) ont été successivement ajoutés à une solution de l'alcool **3-115** (9.6 mg, 0.030 mmol) dans le dichlorométhane (0.6 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 1 h avant d'être versé dans une solution aqueuse de HCl 1N (5 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (20 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60). Un solide jaune (12.3 mg, 88%) a été obtenu. **P.f.** 124-128 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.29 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.20 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 5.59 (dd, 1H, $J = 17.3, 10.5$ Hz), 5.45 (dd, 1H, $J = 10.5, 2.2$ Hz), 5.39 (dd, 1H, $J = 17.3, 2.2$ Hz), 4.57-4.44 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.44 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H),

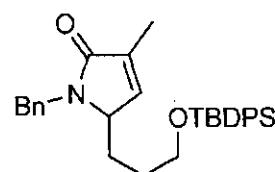
2.17-1.99 (m, 3H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.82-1.50 (m, 6H), 1.40-1.13 (m, 2H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3111, 3081, 3011, 2952, 2866, 1727, 1681, 1530, 1349, 1276, 1251, 1121. **SMBR** (m/z , intensité relative) 468 (M^+ , 15), 451 (100), 219 (85), 149 (50), 105 (50), 85 (57). **SMHR** calculée pour C₂₅H₂₈N₂O₇: 468.1896, trouvée: 468.1898. $[\alpha]_D^{20}$ -14.7 (c = 1.05, CHCl₃).

Nitrone (4-15)



Du *N*-benzylhydroxylamine (8.63 g, 70.1 mmol) a été ajouté à une suspension d'aldéhyde **4-14** (22.9 g, 70.1 mmol) et de sulfate de magnésium anhydre (8.43 g, 70.0 mmol) dans le dichlorométhane (470 mL) à 0 °C. La solution a été agitée pendant 18 heures en la laissant progressivement se réchauffer jusqu'à température ambiante. Le solvant a ensuite été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (95:5). Une huile incolore (29.0 g, 96%) a été obtenue. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.65-7.62 (m, 5H), 7.43-7.29 (m, 10H), 6.66 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 4.83 (s, 2H), 3.67 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.60 (q, 2H, J = 6.1 Hz), 1.76 (quint, 2H, J = 6.1 Hz), 1.04 (s, 9H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3070, 2931, 2857, 1589, 1472, 1428, 1111, 702. **SMBR** (m/z , intensité relative) 431 (M^+ , 5), 375 (100), 358 (50). **SMHR** calculée pour C₂₇H₃₃NO₂Si : 431.2280, trouvée: 431.2280.

Pyrrolone (4-19)



Du bromure de vinylmagnésium (1.0 M dans le THF, 87.0 mL, 87.0 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de nitrone **4-15** (29.0 g, 67.2 mmol) dans le THF (450 mL) à 0 °C. La solution résultante a été agitée pendant 45 minutes à 0 °C avant d'être versée dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (100 mL). Le mélange a été concentré sous pression réduite et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 200 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (400 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (10:90 → 25:75). Le

composé **4-16** a été obtenu sous forme d'une huile jaune (30.9 g, 100%) contaminée avec plusieurs impuretés a été obtenue et utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

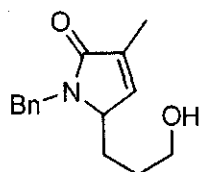
Du zinc (poussière <10 µm, 20.8 g, 318 mmol) a été ajouté à une solution de Cu(OAc)₂ (1.15 g, 6.33 mmol) dans l'acide acétique (100 mL). La solution résultante a été agitée pendant 15 minutes à température ambiante avant d'ajouter une solution de l'hydroxylamine **4-16** (29.2 g, 63.5 mmol) dans l'acide acétique (80 mL) et l'eau (25 mL). Le mélange résultant est agité à 75 °C pendant 1 h avant d'être refroidi à température ambiante. Du EDTA disodique (65.4 g, 195 mmol) a été ajouté et le mélange réactionnel a été basifié jusqu'à pH = 13 avec une solution aqueuse de NaOH 3 M. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 200 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée en EDTA disodique (400 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. L'amine **4-17** brute obtenue a été utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Du chlorure de méthacryloyle (8.00 mL, 81.9 mmol) et du DMAP (11.6 g, 94.9 mmol) ont été successivement ajoutés à une solution l'amine brute dans le dichlorométhane (320 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 19 h avant d'être versé dans une solution aqueuse de HCl 1 M (300 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 200 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (400 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (30:70). Le composé **4-18** brut (10.9 g, 34%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune contaminée avec plusieurs impuretés et a été utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

L'acrylamide **4-18** (10.9 g, 21.3 mmol) a été dissous dans du toluène (100 mL) et de l'argon a été bullé dans cette solution pendant 15 minutes. Du catalyseur de Grubbs de seconde génération **I-81** (450 mg, 0.530 mol) a ensuite été ajouté à la solution. La solution résultante a été portée à reflux pendant 30 minutes. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (40 : 60). Une huile brunâtre (6.40 g, 62%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.63 (d, 4H, *J* = 7.7 Hz), 7.46-7.36 (m, 6H), 7.32-7.18 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 5.13 (d, 1H, *J* =

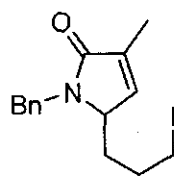
15.4 Hz), 4.04 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.59 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 1.94 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.40-1.26 (m, 2H), 1.05 (s, 9H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3070, 2930, 2858, 1682, 1428, 1111, 703. **SMBR** (m/z , intensité relative) 483 (M^+ , 5), 426 ($[M-C_4H_9]^+$, 100), 258 (25), 91 (30). **SMHR** calculée pour $C_{31}H_{37}NO_2Si$: 483.2593, trouvée: 483.2596.

Alcool (4-20)



Du TBAF (1 M dans le THF, 20.0 mL, 20.0 mmol) a été ajouté à une solution de pyrrolone **4-19** (6.40 g, 13.2 mmol) dans le THF (130 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h à température ambiante avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (200 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 100 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (200 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Une huile incolore (3.12 g, 96%) a été obtenue. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.39-7.20 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 5.07 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 4.11 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.54 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.93 (s, 3H), 1.87-1.46 (m, 3H), 1.39-1.29 (m, 2H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3626-3129 (large), 3064, 3030, 2923, 2866, 1682, 1668, 1644, 1422, 1061, 706. **SMBR** (m/z , intensité relative) 245 (M^+ , 25), 186 (70), 154 (80), 91 (100). **SMHR** calculée pour $C_{15}H_{19}NO_2$: 245.1416, trouvée: 245.1419.

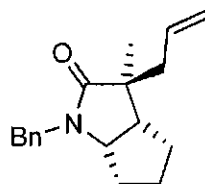
Iodure (4-21)



Une solution d'alcool **4-20** (1.00 g, 4.08 mmol) dans le dichlorométhane (40 mL) a été ajoutée à une solution de triphénylphosphine (1.07 g, 4.08 mmol), d'imidazole (555 mg, 8.15 mmol) et de I_2 (1.04 g, 4.09 mmol) dans le dichlorométhane (40 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 45 minutes à 0 °C avant d'être versé dans une solution aqueuse de $Na_2S_2O_3$ 1 M (50 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (100 mL), séchées avec du sulfate de

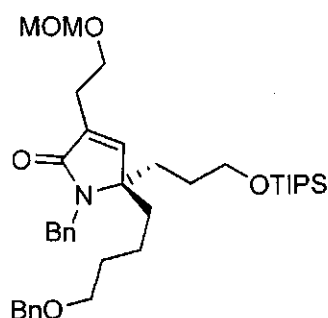
magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (60:40). Une huile incolore (1.04 g, 72%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35-7.23 (m, 5H), 6.57 (s, 1H), 5.09 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz), 4.14 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.05 (td, 2H, $J = 6.6, 1.7$ Hz), 1.94 (t, 3H, $J = 1.7$ Hz), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.72-1.52 (m, 3H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3064, 3028, 2922, 2858, 1681, 1412, 1214, 705. **SMBR** (m/z , intensité relative) 355 (M^+ , 50), 228 ($[\text{M}-\text{I}]^+$, 100), 186 (60), 91 (90). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{INO}$: 355.0433, trouvée: 355.0435.

Bicycle (*rac*-4-22)



Une solution d'allyltributylétain (349 μL , 1.126 mmol), d'iode 4-21 (200 mg, 0.563 mmol) et de AIBN (18.5 mg, 0.113 mmol) dans le benzène (1.1 mL) a été agitée à reflux pendant 19 h. Le solvant a ensuite été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60). Une huile incolore (83.0 mg, 55%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.34-7.22 (m, 5H), 5.67 (ddt, 1H, $J = 14.8, 10.5, 7.4$ Hz), 5.07-4.98 (m, 2H), 5.04 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 3.84 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 3.70-3.64 (m, 1H), 2.36 (dd, 2H, $J = 15.1, 7.4$ Hz), 1.68-1.46 (m, 7H), 1.14 (s, 3H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3074, 3030, 2956, 2870, 1681, 1434, 1247, 915. **SMBR** (m/z , intensité relative) 269 (M^+ , 100), 228 (50), 91 (90). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}$: 269.1780, trouvée: 269.1780.

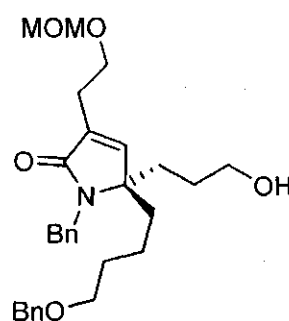
Pyrrolone *N*-benzylée (4-26)



Du NaH (60% dans l'huile minérale, 44 mg, 1.1 mmol) a été ajouté à une solution de pyrrolone 2-2 (504 mg, 0.920 mmol) dans le DMF (2.6 mL) à 0 °C. La solution résultante a été agitée pendant 15

minutes à 0 °C avant d'ajouter du bromure de benzyle (130 µL, 1.09 mmol). La solution résultante est ensuite agitée 2 h à température ambiante avant d'être versée dans un mélange d'eau (20 mL) et de solution aqueuse saturée en NH₄Cl (20 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau (40 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (60:40). Une huile incolore (502 mg, 86%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38-7.18 (m, 10H), 6.46 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.58 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz), 4.40 (s, 2H), 4.28 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz), 3.73 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.64 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 3H), 1.22-0.82 (m, 4H), 1.01 (d, 18 H, *J* = 2.2 Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3111, 3081, 3011, 2952, 2866, 1727, 1681, 1530, 1349, 1276, 1251, 1121. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 637 (M⁺, 10), 594 ([M-C₃H₇]⁺, 100), 91 (60). **SMHR** calculée pour C₃₈H₅₉NO₅Si: 637.4163, trouvée: 637.4164. **[α]_D²⁰** -2.7 (*c* = 1.10, CHCl₃).

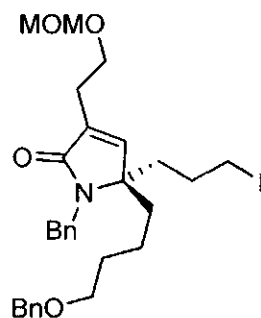
Alcool (4-27)



Du TBAF (1.0 M dans le THF, 1.20 mL, 1.20 mmol) a été ajouté à une solution de pyrrolone **4-26** (502 mg, 0.787 mmol) dans le THF (8 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h à température ambiante avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (40 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (40 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Une huile incolore (367 mg, 97%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.41-7.21 (m, 10H), 6.46 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.53 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz), 4.42 (s, 2H), 4.34 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz), 3.74 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.34 (s, 3H), 3.26-3.3.21 (m, 4H), 2.64 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.66-1.55 (m, 4H), 1.40-1.30 (m,

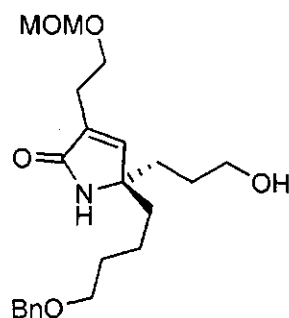
1H), 1.25-1.12 (m, 1H), 1.10-0.97 (m, 2H), 0.89-0.74 (m, 3H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3651-3175 (large), 3063, 3027, 2925, 2867, 1667, 1455, 1411, 1357, 1105, 1069, 1031. **SMBR** (m/z , intensité relative) 457 (M⁺, 5), 414 (100), 382 (10), 352 (13). **SMHR** calculée pour C₂₉H₃₉NO₅: 481.2828, trouvée: 481.2828. $[\alpha]_D^{20}$ -6.5 (c = 1.45, CHCl₃).

Iodure (4-28)



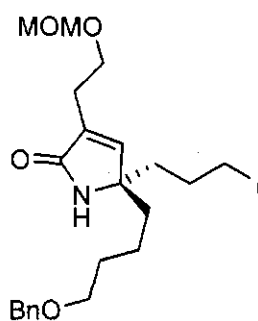
Une solution d'alcool **4-27** (363 mg, 0.749 mmol) dans le dichlorométhane (7.5 mL) a été ajoutée à une solution de triphénylphosphine (196 mg, 0.747 mmol), d'imidazole (102 mg, 1.50 mmol) et de I₂ (190 mg, 0.749 mmol) dans le dichlorométhane (7.5 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h à 0 °C avant d'être versé dans une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ 1 M (30 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau (40 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (60:40). Une huile incolore (321 mg, 73%) a été obtenue. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40-7.22 (m, 10H), 6.44 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.57 (d, 1H, J = 14.9 Hz), 4.42 (s, 2H), 4.31 (d, 1H, J = 14.9), 3.74 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.35 (s, 3H), 3.24 (td, 2H, J = 6.6, 1.4 Hz), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.64 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.74-1.49 (m, 3H), 1.40-0.89 (m, 6H), 0.86-0.73 (m, 1H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3060, 3023, 2948, 2860, 1697, 1108. **SMBR** (m/z , intensité relative) 637 (M⁺, 5), 546 ([M-C₂H₅O]⁺, 15), 163 (100), 149 (97), 105 (93), 77 (65). **SMHR** calculée pour C₂₉H₃₈INO₄: 591.1845, trouvée: 591.1847. $[\alpha]_D^{20}$ -4.7 (c = 1.20, CHCl₃).

Alcool (4-30)



Du TBAF (1.0 M dans le THF, 5.30 mL, 5.30 mmol) a été ajouté à une solution de pyrrolone **2-2** (1.95 g, 3.56 mmol) dans le THF (36 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h à température ambiante avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (100 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure (100 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (5:95). Une huile jaune (1.37 g, 99%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.24 (m, 5H), 6.60 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 5.93-5.88 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.71 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.42 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.34 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 1.74-1.22 (m, 11H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3648-3111 (large), 3063, 3033, 2938, 2865, 1681, 1453, 1363, 1107, 1067, 1029. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 391 (M⁺, 10), 360 ([M-CH₃O]⁺, 20), 346 ([M-C₂H₅O]⁺, 100), 196 (60), 166 (75), 91 (75). **SMHR** calculée pour C₂₂H₃₃NO₅: 391.2359, trouvée: 391.2361. [α]_D²⁰ -5.4 (*c* = 1.15, CHCl₃).

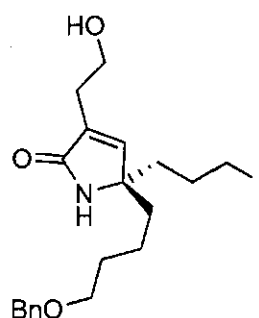
Iodure (4-33)



Une solution d'alcool **4-30** (1.36 g, 3.50 mmol) dans le dichlorométhane (34 mL) a été ajoutée à une solution de triphénylphosphine (918 mg, 3.50 mmol), d'imidazole (477 mg, 7.00 mmol) et de I₂ (891 mg, 3.51 mmol) dans le dichlorométhane (34 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1

h à 0 °C avant d'être versé dans une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ 1 M (50 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau (100 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (60:40). Une huile incolore (954 mg, 55%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38-7.28 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.70 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.42 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.35 (s, 3H), 3.12 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz), 2.56 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 1.80-1.52 (m, 8H), 1.40-1.22 (m, 2H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3416-3121 (large), 3059, 3027, 2935, 2859, 1689, 1417, 1108, 1067, 1029. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 501 (M⁺, 1), 470 ([M-CH₃O]⁺, 5), 456 ([M-C₂H₅O]⁺, 10), 221 (100), 179 (95), 149 (95). **SMHR** calculée pour C₂₂H₃₂INO₄: 501.1376, trouvée: 501.1377. [α]_D²⁰ -8.9 (*c* = 1.20, CHCl₃).

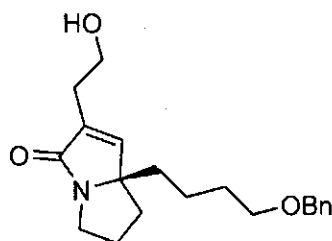
Iodoalcoo (4-40)



Une solution de *B*-bromocatécholborane (498 mg, 2.60 mmol) dans le dichlorométhane (7 mL) est ajouté goutte à goutte à une solution de **4-30** (653 mg, 1.30 mmol) dans le dichlorométhane (13 mL) à -78 °C. La solution résultante est agitée pendant 25 minutes à -78 °C avant d'ajouter une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (25 mL). L'agitation est poursuivie en laissant la réaction se réchauffer jusqu'à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans une solution aqueuse de NaOH 0.2 M (25 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaOH 0.1 M (20 mL), avec de l'eau (20 mL) puis avec de la saumure (20 mL), séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (60:40 → 100:0). Une huile jaune (221 mg, 37%, 73% corrigé en fonction du produit de départ récupéré) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38-7.28 (m, 5H), 6.58 (s, 1H),

5.68 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.70 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.43 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.54 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.76-1.52 (m, 8H), 1.37-1.19 (m, 2H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3379-3121 (large), 3061, 3027, 2939, 2863, 1691, 1453, 1365, 1113, 1075, 1027. **SMBR** (m/z , intensité relative) 457 (M^+ , 5), 366 (100), 324 (60), 91 (80). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{INO}_3$: 457.1114, trouvée: 457.1117. $[\alpha]_D^{20}$ -2.9 ($c = 0.85$, CHCl_3).

Bicycle (4-42)



Une solution d'allyltributylétain (300 μL , 0.968 mmol), d'iodure **4-40** (221 mg, 0.483 mmol) et de AIBN (16.1 mg, 0.0980 mmol) dans le benzène (1 mL) a été agitée à reflux pendant 19 h. Le solvant a ensuite été évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (80:20 \rightarrow 100:0). Une huile incolore (110 mg, 69%) a été obtenue. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36-7.24 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.67 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.41 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.50 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.31-2.17 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.43-1.18 (m, 3H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3681-3156 (large), 3061, 3027, 2938, 2864, 1688, 1682, 1454, 1372, 1112, 1029. **SMBR** (m/z , intensité relative) 329 (M^+ , 10), 298 ($[M-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 30), 238 (80), 166 (100), 136 (90), 91 (50). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3$: 329.1991, trouvée: 329.1993. $[\alpha]_D^{20}$ -12.3 ($c = 1.11$, CHCl_3).

RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ Mohr, J.T.; Krout, M.R.; Stoltz, B.M. *Nature* **2008**, *455*, 323-332.
- ² Kobayashi, J.; Kubota, T. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 936-962.
- ³ Yagi, S. *Kyoto Igaku Zasshi* **1909**, *6*, 208-222
- ⁴ Yamamura, S.; Hirata, Y. *Int. Rev. Sci., Org. Chem., Ser. 2* **1976**, *9*, 161-189.
- ⁵ (a) Sakabe, N.; Irikawa, H.; Sakurai, H.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *9*, 963-964. (b) Sakabe, N.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *9*, 965-968.
- ⁶ (a) Yamamura, S.; Hirata, Y. *The Alkaloids*; Manske, R.H.F., Ed.; Academic Press: New York, États-Unis, **1975**, vol. 15, 41-81. (b) Yamamura, S. *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, États-Unis, **1986**, vol. 29, 265-286. (c) Kobayashi, J.; Morita, H. *The Alkaloids*; Cordell, G.A., Ed.; Academic Press: New York, États-Unis, **2003**, vol. 60, 165-205. (d) Morita, H.; Kobayashi, J. *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*; Fattorusso, E.; Taglialatela-Scafati, O., Ed. Wiley-VCH: Weinheim, Allemagne, **2008**, 541-589.
- ⁷ (a) Ruggeri, R.B.; Heathcock, C.H. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 289-292. (b) Piettre, S.; Heathcock, C.H. *Science* **1990**, *248*, 1532-1534. (c) Heathcock, C.H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 14323-14327.
- ⁸ Torsell, K.B.G. *Natural Products Chemistry: A Mechanistic and Biosynthetic Approach to Secondary Metabolism*; John Wiley & Sons Ltd., **1983**, 387 pages.
- ⁹ Suzuki, K.T.; Okuda, S.; Niwa, H.; Toda, M.; Hirata, Y.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *11*, 799-802.
- ¹⁰ Morita, H.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6637-6641.
- ¹¹ Toda, M.; Hirata, Y.; Yamamura, S. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1477-1484.
- ¹² Yamamura, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2849-2852.
- ¹³ Ruggeri, R.B.; Hansen, M.M.; Heathcock, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8734-8736.
- ¹⁴ Ruggeri, R.B.; McClure, K.F.; Heathcock, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1530-1531.
- ¹⁵ Jones, M. E. *Science* **1963**, *140*, 1373-1379.
- ¹⁶ (a) Heathcock, C.H.; Davidsen, S.K.; Mills, S.; Sanner, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5650-5651. (b) Heathcock, C.H.; Davidsen, S.K.; Mills, S.; Sanner, M.A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2531-2544.

-
- ¹⁷ Heathcock, C.H.; Kath, J.C.; Ruggeri, R.B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1120-1130.
- ¹⁸ Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taktoni, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135.
- ¹⁹ Heathcock, C.H.; Stafford, J.A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2566-2574.
- ²⁰ Cohen, N.; Lopresti, R.J.; Neukom, C.; Saucy, G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 582-588.
- ²¹ Spino, C.; Beaulieu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1930-1932.
- ²² (a) Spino, C.; Granger, M.-C.; Tremblay, M.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4735-4737. (b) Spino, C.; Godbout, C.; Beaulieu, C.; Harter, M.; Mwene-Mbeja, T.; Boisvert, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13312-13319. (c) Gagnon, D.; Lauzon, S.; Godbout, C.; Spino, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4769-4771. (d) Roy, S.; Spino, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 939-942. (e) Lauzon, S.; Tremblay, F.; Gagnon, D.; Godbout, C.; Chabot, C.; Mercier-Shanks, C.; Perreault, S.; DeSève, H.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6239-6250. (f) Arbour, M.; Roy, S.; Godbout, C.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3806-3814. (g) Gagnon, D.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6035-6041.
- ²³ Anh, N.T.; Eisenstein, O.; Lefour, J.-M.; Dau, M.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146-6147.
- ²⁴ Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Isobe, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2791-2796.
- ²⁵ (a) Boisvert, L.; Beaumier, F.; Spino, C. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1290-1293. (b) Spino, C.; Boisvert, L.; Douville, J.; Roy, S.; Lauzon, S.; Minville, J.; Gagnon, D.; Beaumier, F.; Chabot, C. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *291*, 5336-5355.
- ²⁶ Kirkland, T.A.; Grubbs, R.H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310-7318.
- ²⁷ Kim, S.-H.; Zuercher, W.J.; Bowden, N.B.; Grubbs, R.H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1073-1081.
- ²⁸ Hoye, T.R.; Jeffrey, C.S.; Tennakoon, M.A.; Wang, J.; Zhao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210-10211.
- ²⁹ Druais, V.; Hall, M.J.; Corsi, C.; Wendeborn, S.V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2010**, article sous presse.
- ³⁰ McGrath, N.A.; Lee, C.A.; Araki, H.; Brichacek, M.; Njardarson, J.T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9450-9453.
- ³¹ Marvin, C.C.; Voight, E.A.; Suh, J.M.; Paradise, C.L.; Burke, S.D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8452-8457.
- ³² Wang, X.; Bowman, E.J.; Bowman, B.J.; Porco J.A. Jr. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3601-3605.
- ³³ Li, J.; Lee, D. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1298-1302.

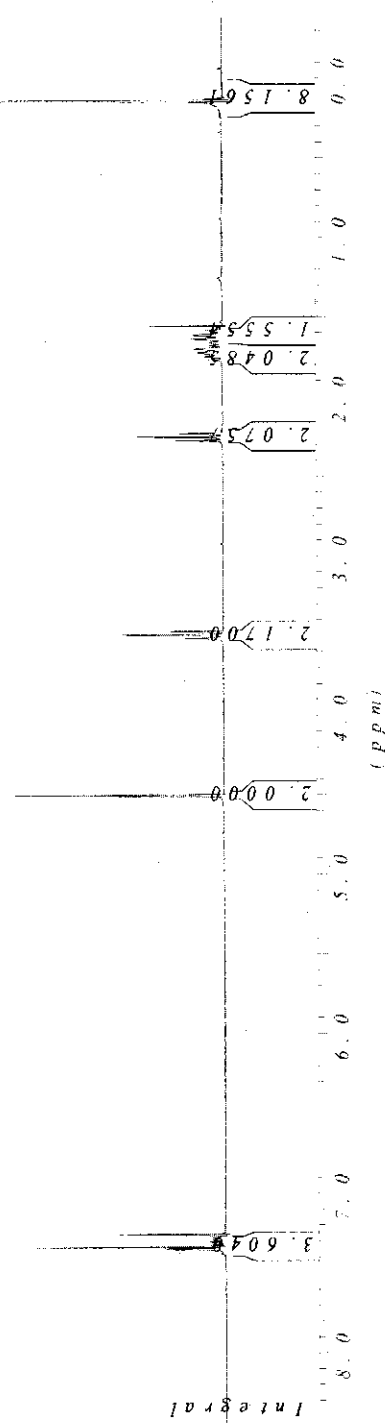
- 34 McLaughlin, E.C.; Doyle, M.P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4317-4319.
- 35 Okamoto, S.; Subburaj, K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11244-11245.
- 36 Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C.; Fusey, G. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3535-3536.
- 37 Kocieński, P.J. *Protecting Groups*; Müntzer, D.T.; Langensalza, B., Ed. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Allemagne, **2005**, 679 pages.
- 38 Choi, T.-L.; Chatterjee, A.K.; Grubbs, R.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1277-1279.
- 39 Sperber, N.; Fricano, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3352-3353.
- 40 Spino, C.; Joly, M.-A.; Godbout, C.; Arbour, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6118-6121.
- 41 Yang, Q.; Xiao, W.-J.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 871-874.
- 42 Fu, G.C.; Nguyen, S.T.; Grubs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.
- 43 Kimura, M.; Shimizu, M.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 3709-3718.
- 44 Hayashi, Y.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 313-314.
- 45 (a) Doyle, M.P.; Trudell, M.L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1196-1199. (b) Honda, T.; Ishige, H.; Tsubuki, M.; Naito, K.; Suzuki, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 954-955.
- 46 Padwa, A.; Austin, D.J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1797-1815.
- 47 Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Hayhurst, J., Ed. Elsevier Academic Press: Burlington, États-Unis, **2005**, 758 pages.
- 48 Doyle, M.P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919-939.
- 49 Doyle, M.P.; McKervey, M.A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; John Wiley & Sons Ltd.: New York, États-Unis, **1997**, 652 pages.
- 50 Doyle, M.P.; Griffin, J.H.; Bagheri, V.; Dorow, R.L.; *Organometallics* **1984**, *3*, 53-61.
- 51 Davies, H.M.L.; Clark, T.J.; Church, L.A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5057-5060.
- 52 Tamao, K.; Nakagawa, Y.; Ito, Y. *Org. Synth.* **1998**, *Coll. Vol. 9*, 539-547.
- 53 Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- 54 Zard, S.Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Compton, R.G.; Davies, S.G.; Evans, J. Ed. Oxford University Press Inc. New York, États-Unis, **2003**, 256 pages.
- 55 Furxhi, E.; Horner, J.H.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4064-4068.
- 56 Horner, J.H.; Tanaka, N.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10379-10390.
- 57 Reichelt, I.; Reissig, H.-U. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3895-3914.

- 58 (a) Pour une revue sur les insertions C-H, voir: Davies, H.M.L.; Beckwith, R.E.J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2904. (b) Pour une revue sur les cyclopropanations, voir: Davies H.M.L.; Antoulinakis, E.G. *Organic Reactions*, **2001**, *57*, 1-326.
- 59 (a) Davies, H.M.L.; Hougland, P.W.; Cantrell, W.R, Jr. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 971-978. (b) Davies, H.M.L.; Saikali, E.; Clark, T.J.; Chee, E.H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6299-6302.
- 60 Lee, B.H.; Biswas, A.; Miller, M.J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 106-109.
- 61 Davies, H.M.L.; Saikali, E.; Young, W.B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5696-5700.
- 62 Taber, D.F.; Malcolm, S.C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3717-3721.
- 63 Cook, G.R.; Beholz, L.G.; Stille, J.R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3575-3584.
- 64 Laganis, E.D.; Chenard, B.L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831-5834.
- 65 Norton Matos, M.; Afonso, C.A.M.; McGarvey, T.; Lee, P.; Batey, R.A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9189-9193.
- 66 Norton Matos, M.; Afonso, C.A.M.; Batey, R.A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1221-1224.
- 67 Denmark, S.E.; Burk, M.T.; Hoover, A.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1232-1233.
- 68 Beckwith, A.L.J.; Schiesser, C.H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925-3942.
- 69 Curran, D.P.; Rakiewicz, D.M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3943-3958.
- 70 Yu, M.; Clive, D.L.J.; Yeh, V.S.C.; Kang, S.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2879-2881.
- 71 Hirai, Y.; Hagiwara, A.; Terada, T.; Yamazaki, T. *Chem. Lett.* **1987**, 2417-2418.
- 72 Stork, G.; Mah, R. *Heterocycles* **1989**, *28*, 723-727.
- 73 (a) Quirante, J.; Escolano, C.; Massot, M.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1391-1402. (b) Quirante, J.; Escolano, C.; Merino, A.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 968-976.
- 74 Bélanger, G.; Larouche-Gauthier, R.; Ménard, F.; Nantel, M.; Barabé, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 704-712.
- 75 Jiang, X.-R.; Sowell, J.W.; Zhu, B.T. *Steroids* **2006**, *71*, 334-342.
- 76 Curran, D.P.; van Elburg, P.A.; Giese, B.; Gilges, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2861-2864.
- 77 (a) Grignon, J.; Pereyre, M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *61*, C33-C35. (b) Kosugi, M.; Kurino, K.; Takayama, K.; Migita, T. **1973**, *56*, C11-C13.
- 78 Keck, G.E.; Yates, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5829-5831.
- 79 Le Guyader, F.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S.Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7410-7411.
- 80 Nouguié, R.; Gastaldi, S.; Stien, D.; Bertrand, M.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3371-3374.

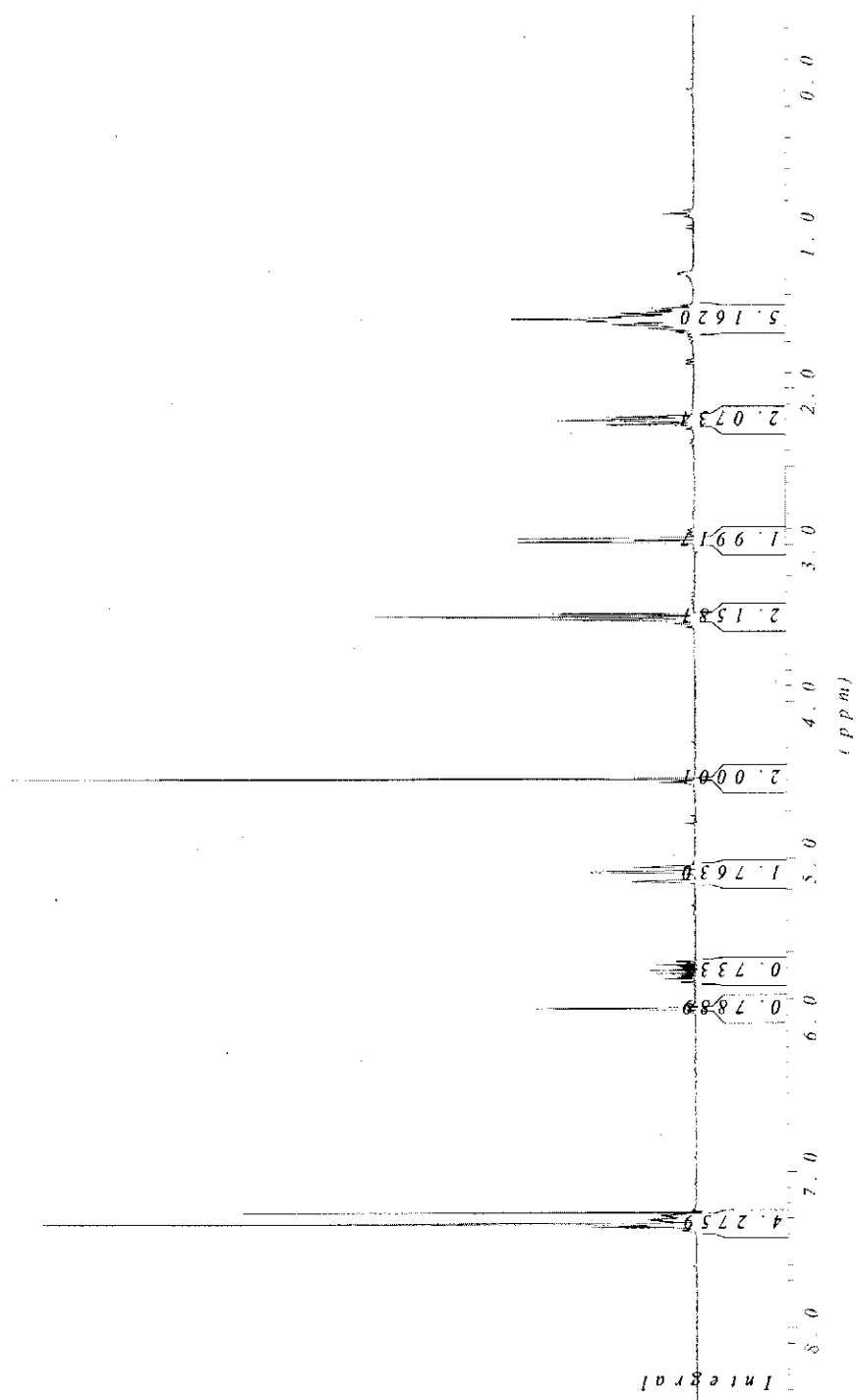
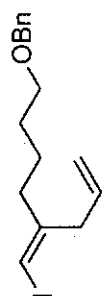
- 81 Ratier, M.; Pereyre, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 26, 2273-2276.
- 82 Bykowski, D.; Wu, K.-H.; Doyle, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16038-16039.
- 83 Davies, H.M.L. *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 463-488.
- 84 (a) Davies, H.M.L.; Saikali, E.; Young, W.B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5696-5700. (b) Davies, H.M.L.; Hu, B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3186-3190. (c) Davies, H.M.L.; Hu, B.; Saikali, E.; Bruzinski, P.R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4535-4541. (d) Davies, H.M.L.; Yang, J.; Manning, J.R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 665-673.
- 85 BouzBouz, S.; De Lemos, E.; Cossy, J. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 627-630.
- 86 Belema, M.; Nguyen, V.N.; Zusi, F.C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1693-1697.
- 87 Padwa, A.; Curtis, E.A.; Sandanayaka, V.P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 73-81.
- 88 Vedrenne, E.; Dupont, H.; Oualef, S.; Elkaïm, L.; Grimaud, L. *Synlett* **2005**, 670-672.
- 89 Ingold, K.U.; Lusztyk, J.; Scaiano, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 343-348.
- 90 Curran, D.P.; Jasperse, C.P.; Tottleben, M.J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7169-7172.
- 91 Mulholland, N.P.; Pattenden, G. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 7400-7406.
- 92 Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S.Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 325-328.
- 93 Baldwin, J.E.; Kelly, D.R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 682-684.
- 94 Keck, G.E.; Burnett, D.A. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2958-2960.
- 95 Zhu, G.; Negishi, E.-I. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2771-2774.
- 96 *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids : Part 1*; Rappoport, Z.; Liebman, J.F., Ed.; John Wiley & Sons Ltd.: New York, États-Unis, **2009**, 1078 pages.
- 97 Dondoni, A.; Merchán, F.L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2551-2555.
- 98 Luo, M.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **1999**, 267-268.
- 99 Brown, C.D.S.; Simpkins, N.S.; Clinch, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 131-132.
- 100 Molander, G.A.; Cormier, E.P. *J. Org. Chem.* **2004**, 70, 2622-2626.
- 101 Brown, H.C.; Singh, K.P.; Garner, B.J. *J. Organomet. Chem.* **1963**, 1, 2-7.
- 102 Kofron, W.G.; Baclawski, L.M. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1879-1880.
- 103 Love, B.E.; Jones, E.G. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3755-3756.
- 104 Crombie, L.; Wyvill, R.D.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1983-1995
- 105 Denmark, S.E.; Senanayake, C.B.W.; *Tetrahedron* **1996**, 52, 11579-11600.

ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

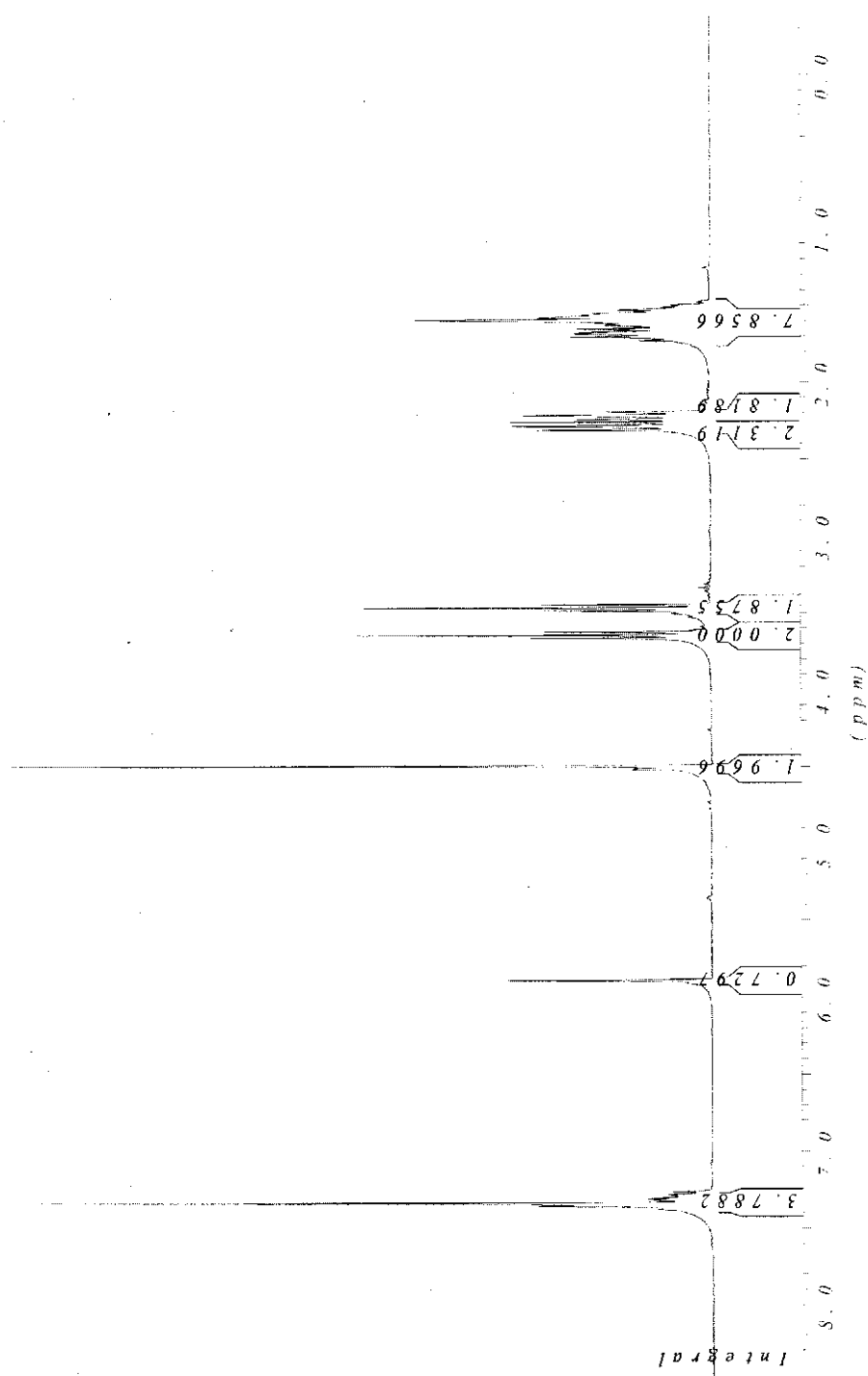
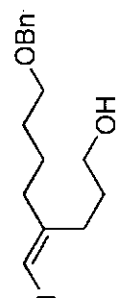
(6-(Benzyloxy)hex-1-ynyl)triméthylsilane (1-10)



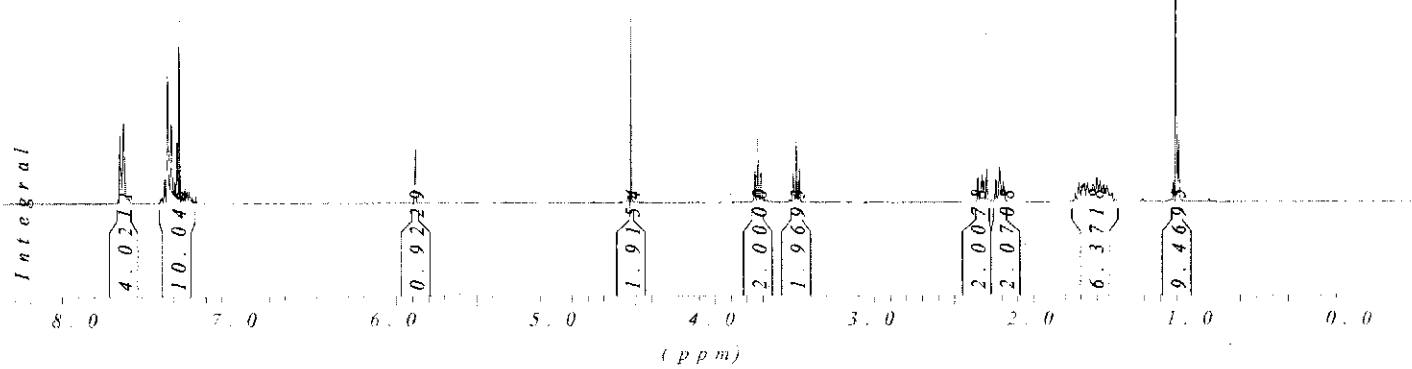
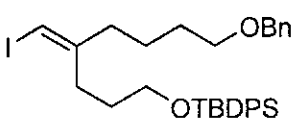
(Z)-((5-(Iodométhylene)oct-7-ényloxy)méthyl)benzène (1-12)



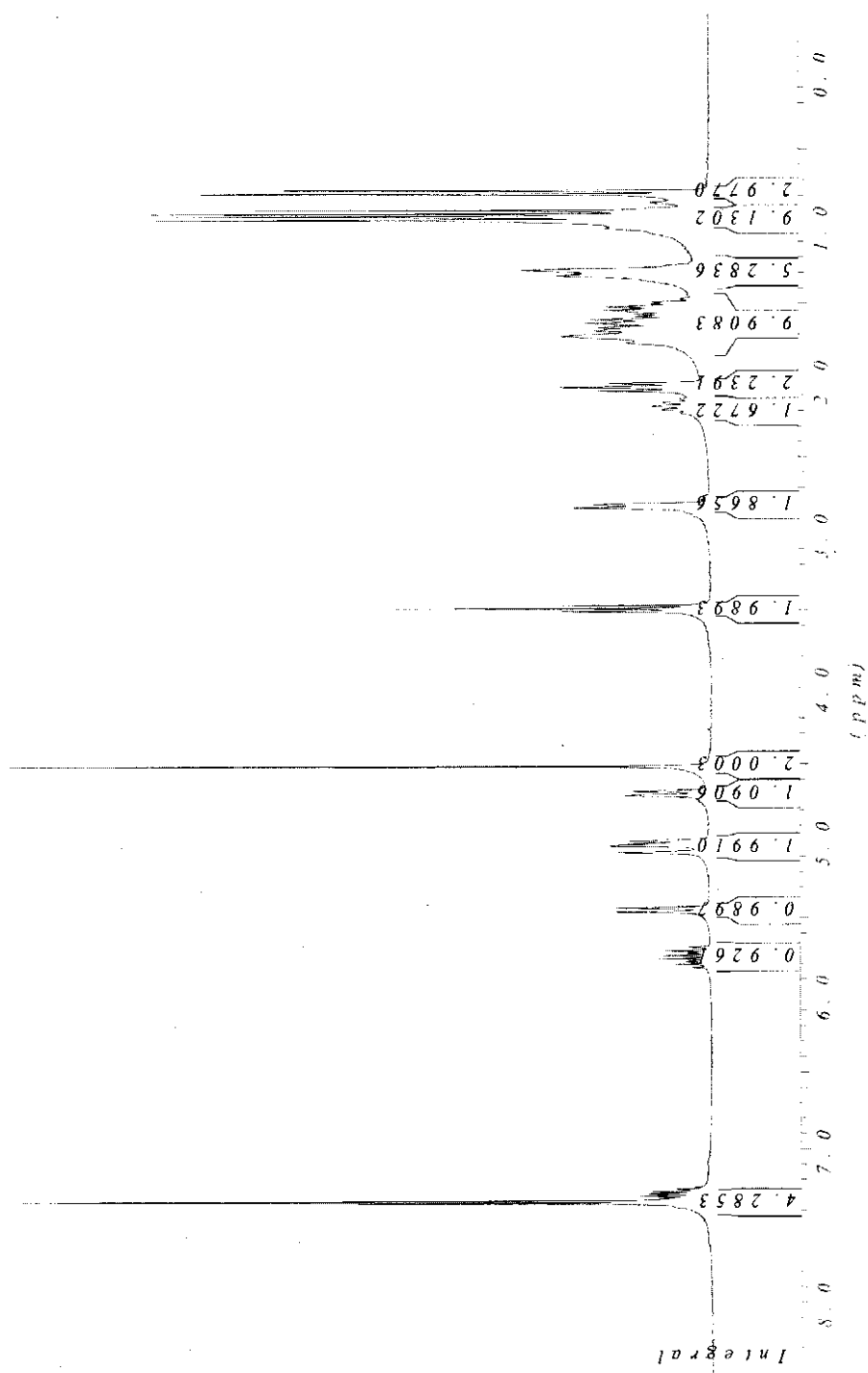
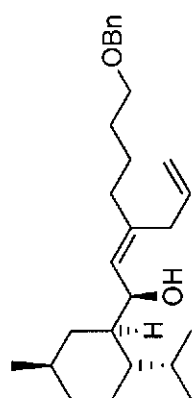
(Z)-8-(Benzyloxy)-4-(iodométhylène)octan-1-ol (1-13)



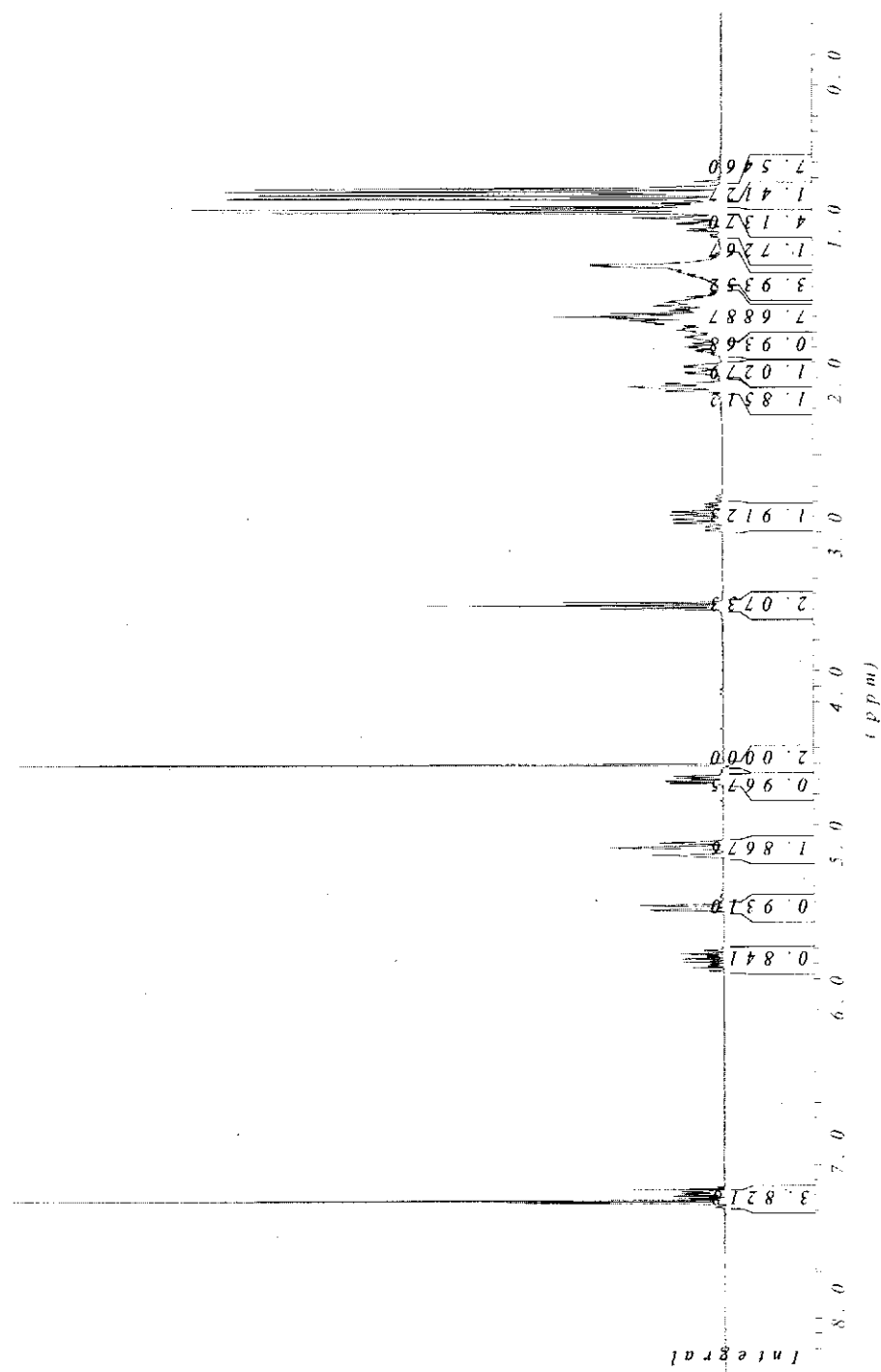
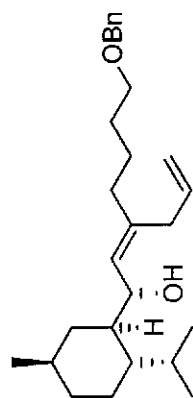
(Z)-(8-(Benzyloxy)-4-(iodométhylène)octyloxy)(*t*-butyldiphénylsilane (1-14)



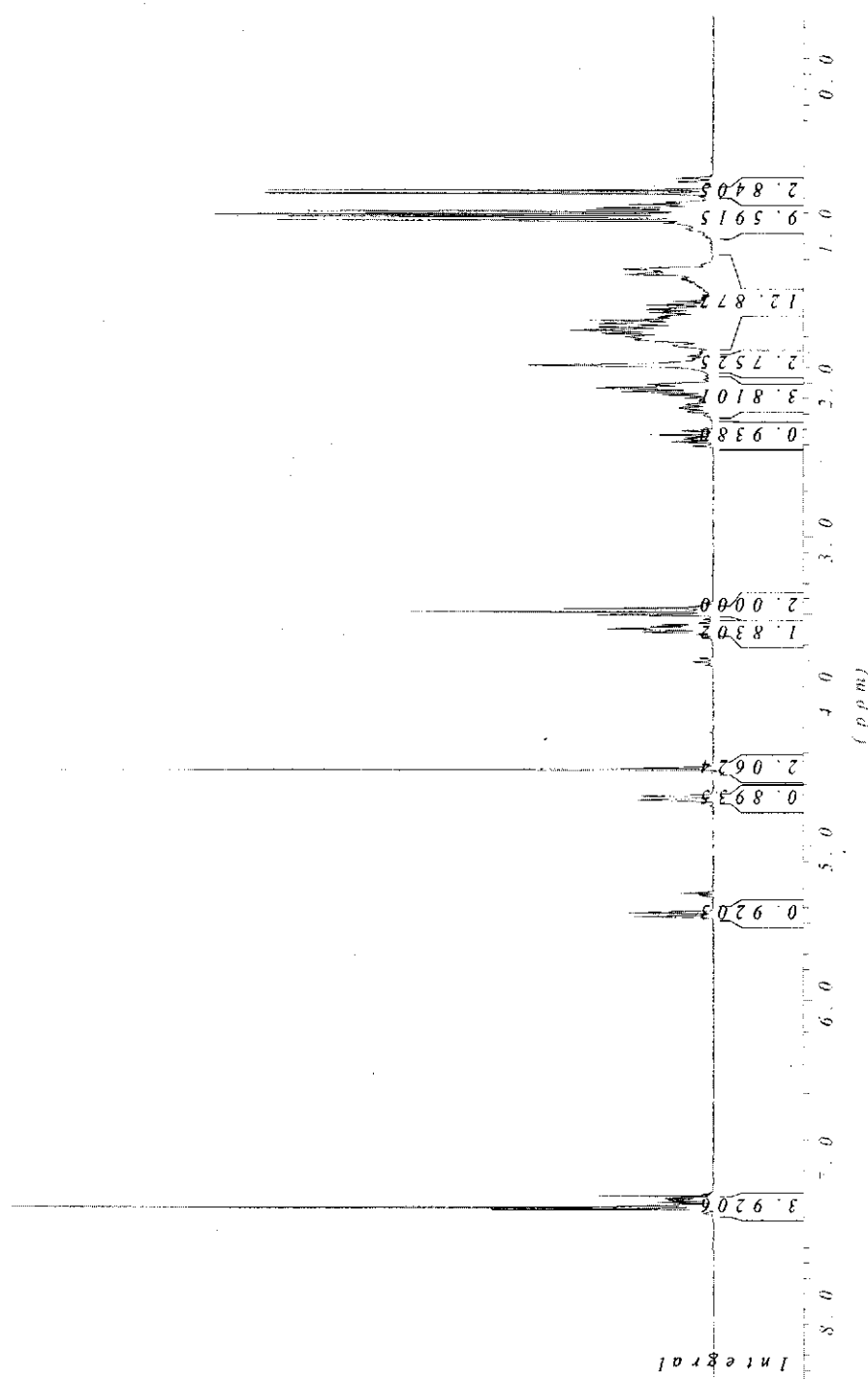
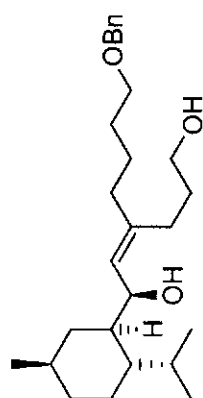
Alcool allylique majoritaire (1-17)



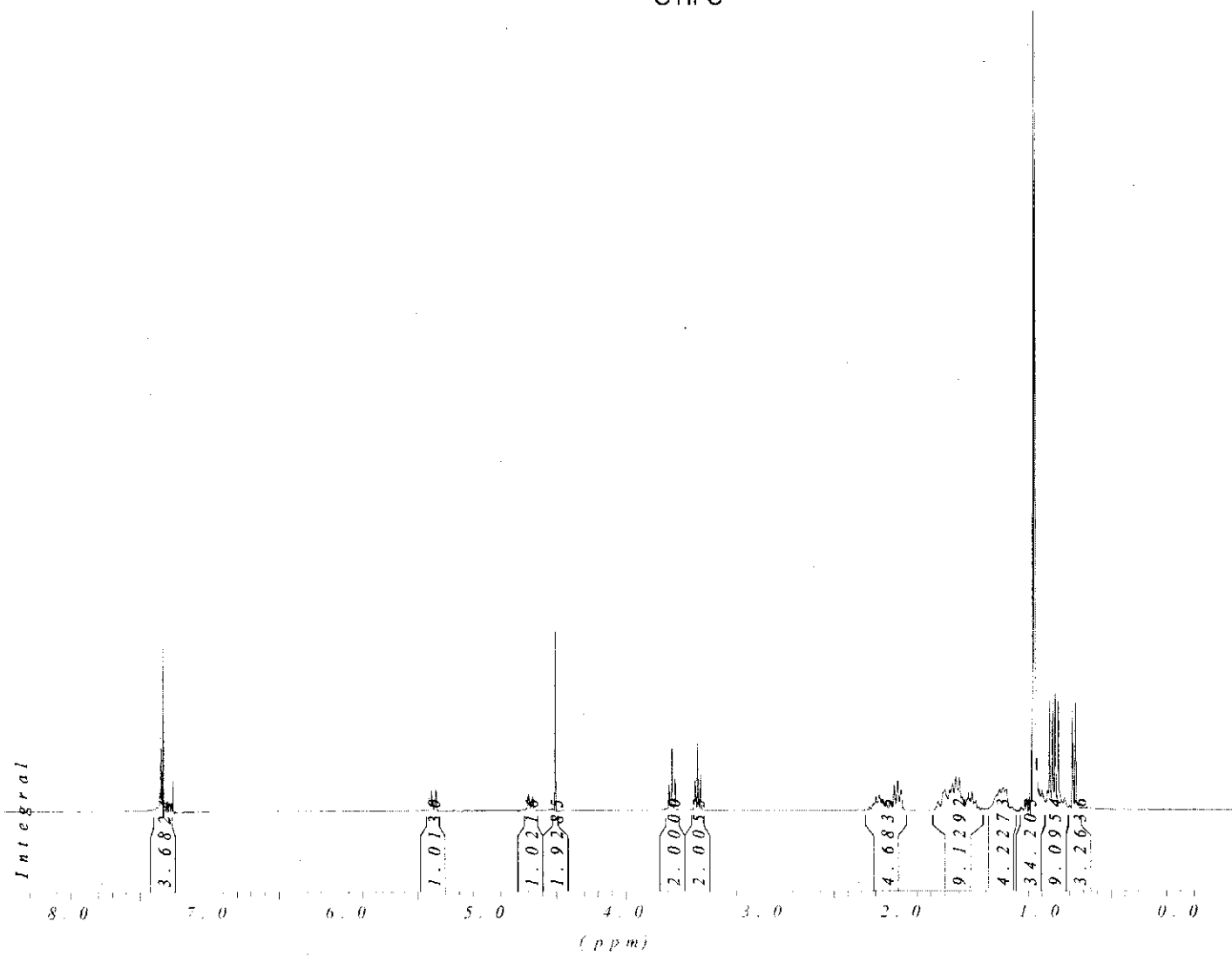
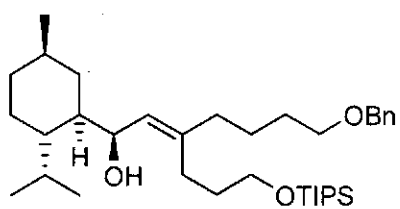
Alcool allylique minoritaire (1-18)



Diol (1-19)



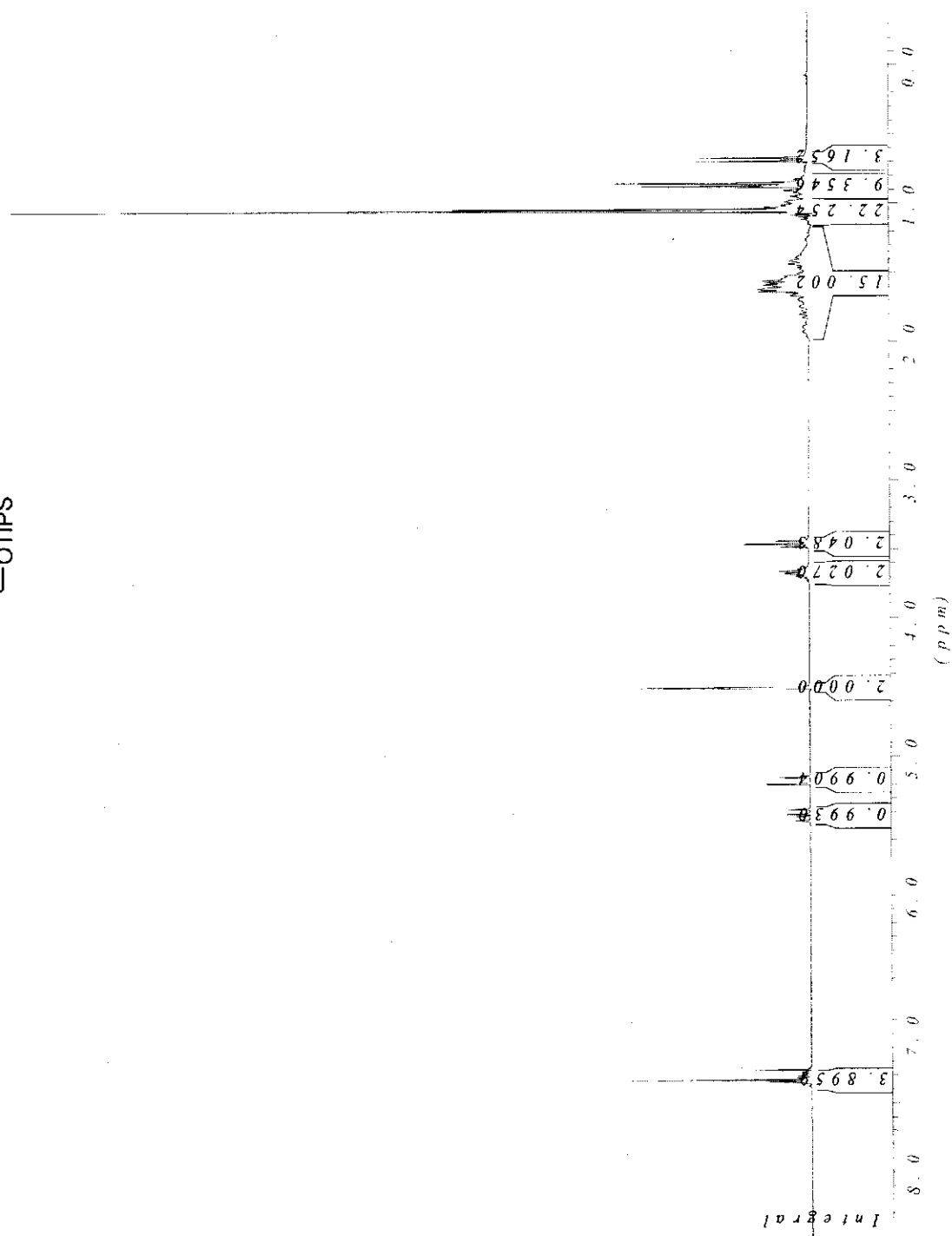
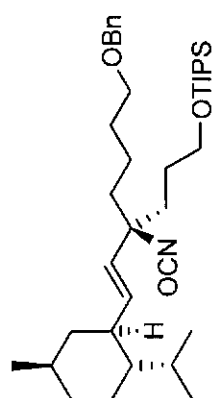
Diol monoprotégé (1-20)



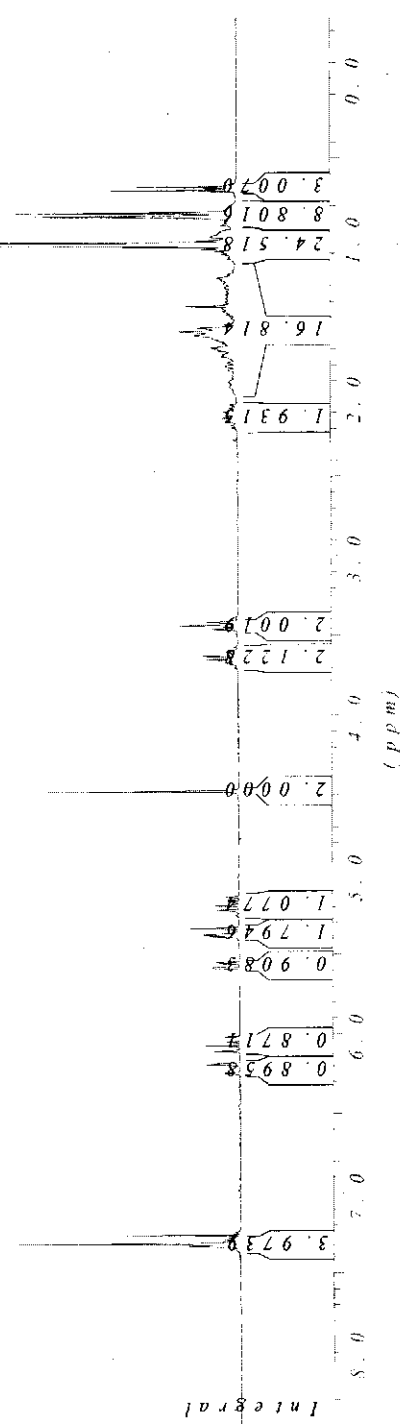
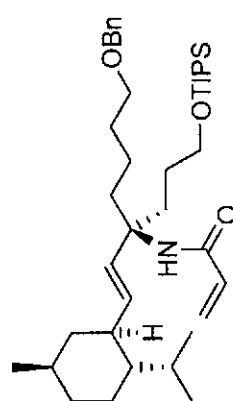
Carbamate allylique (1-22)



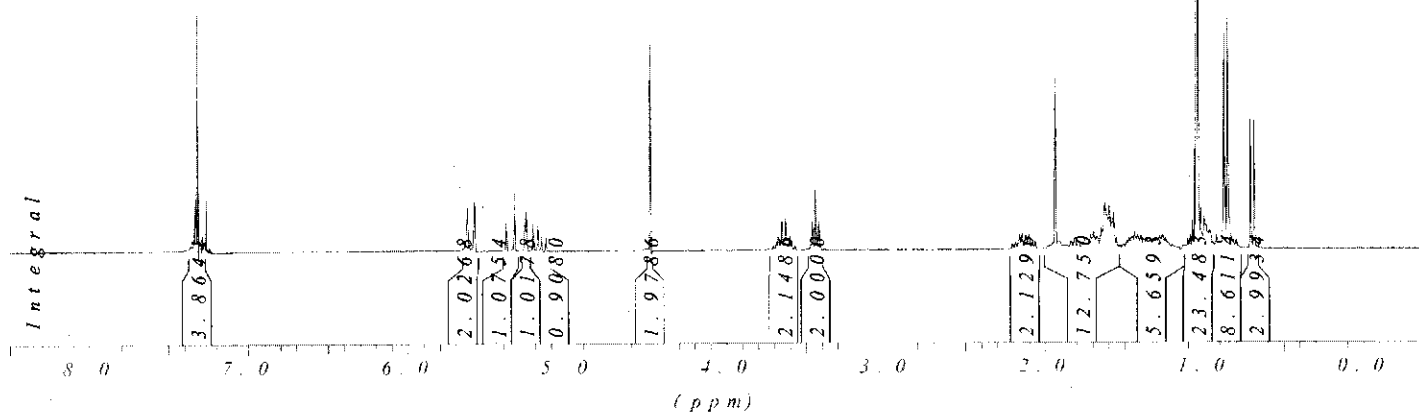
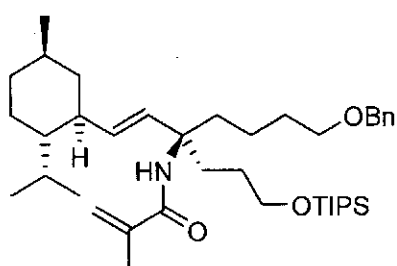
Isocyanate (1-24)

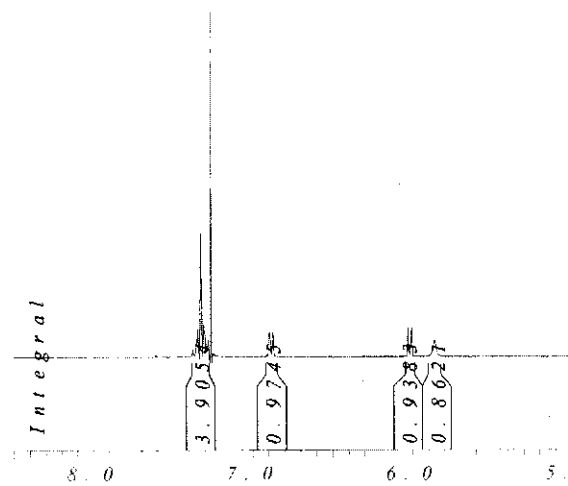


Acrylamide (1-25)

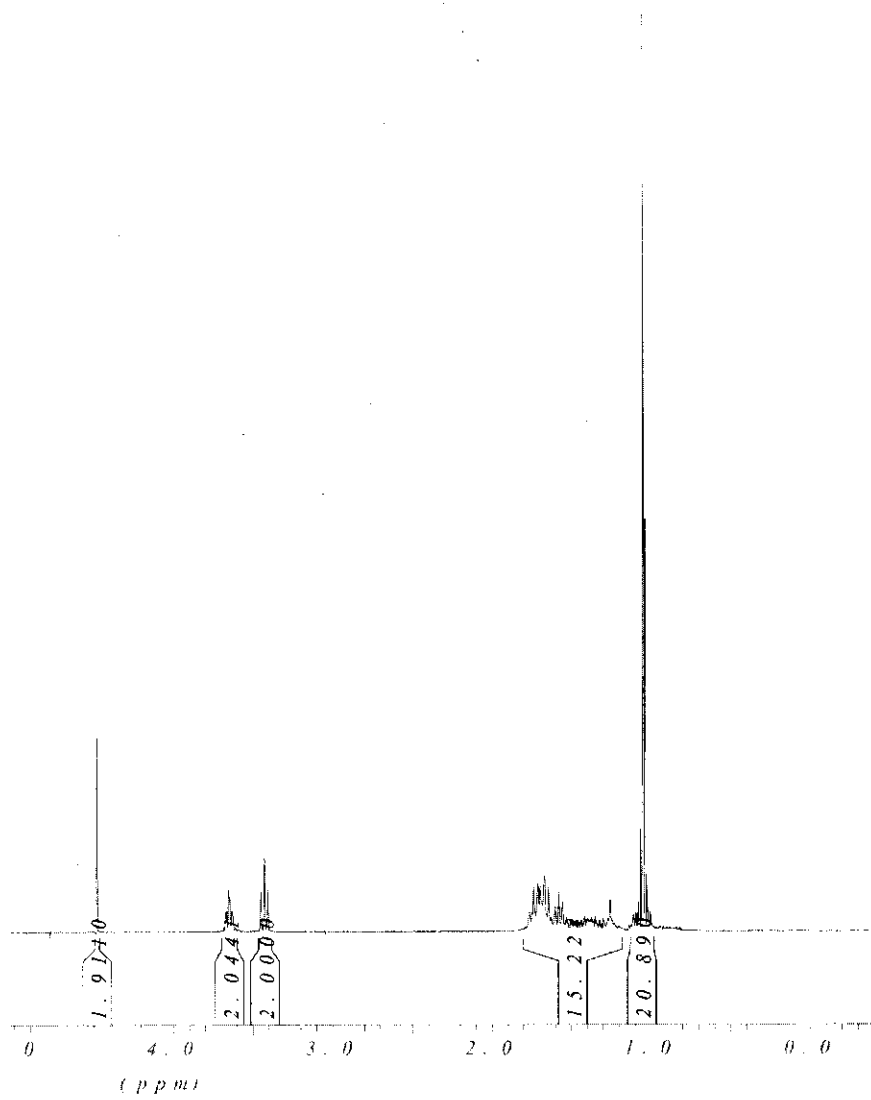
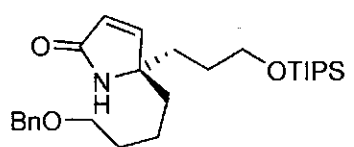


Méthacrylamide (1-26)

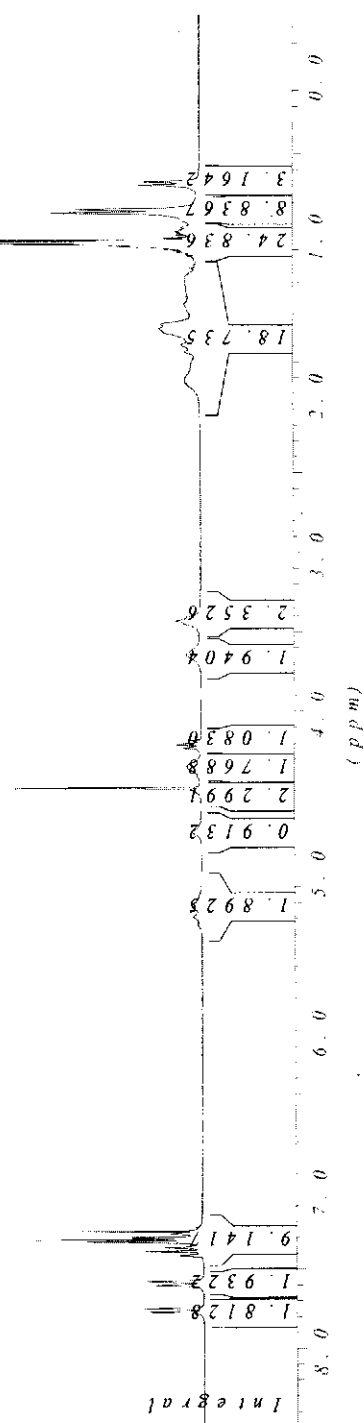
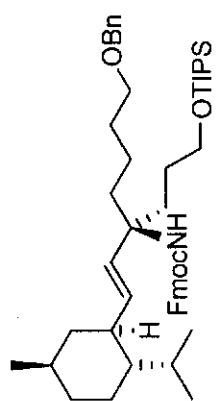




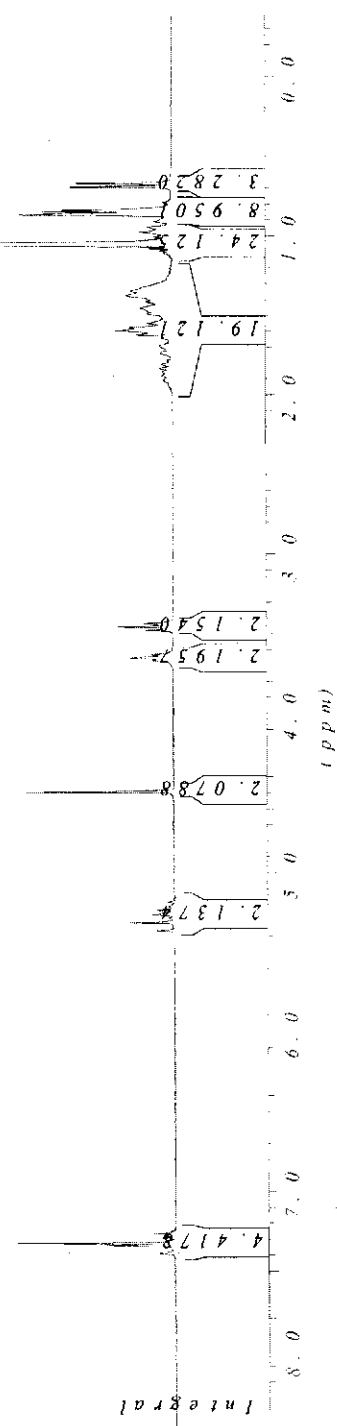
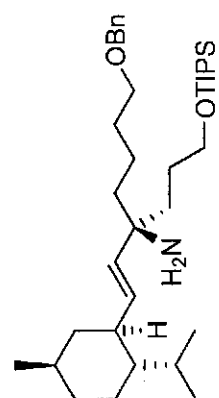
Pyrrolone (1-27)



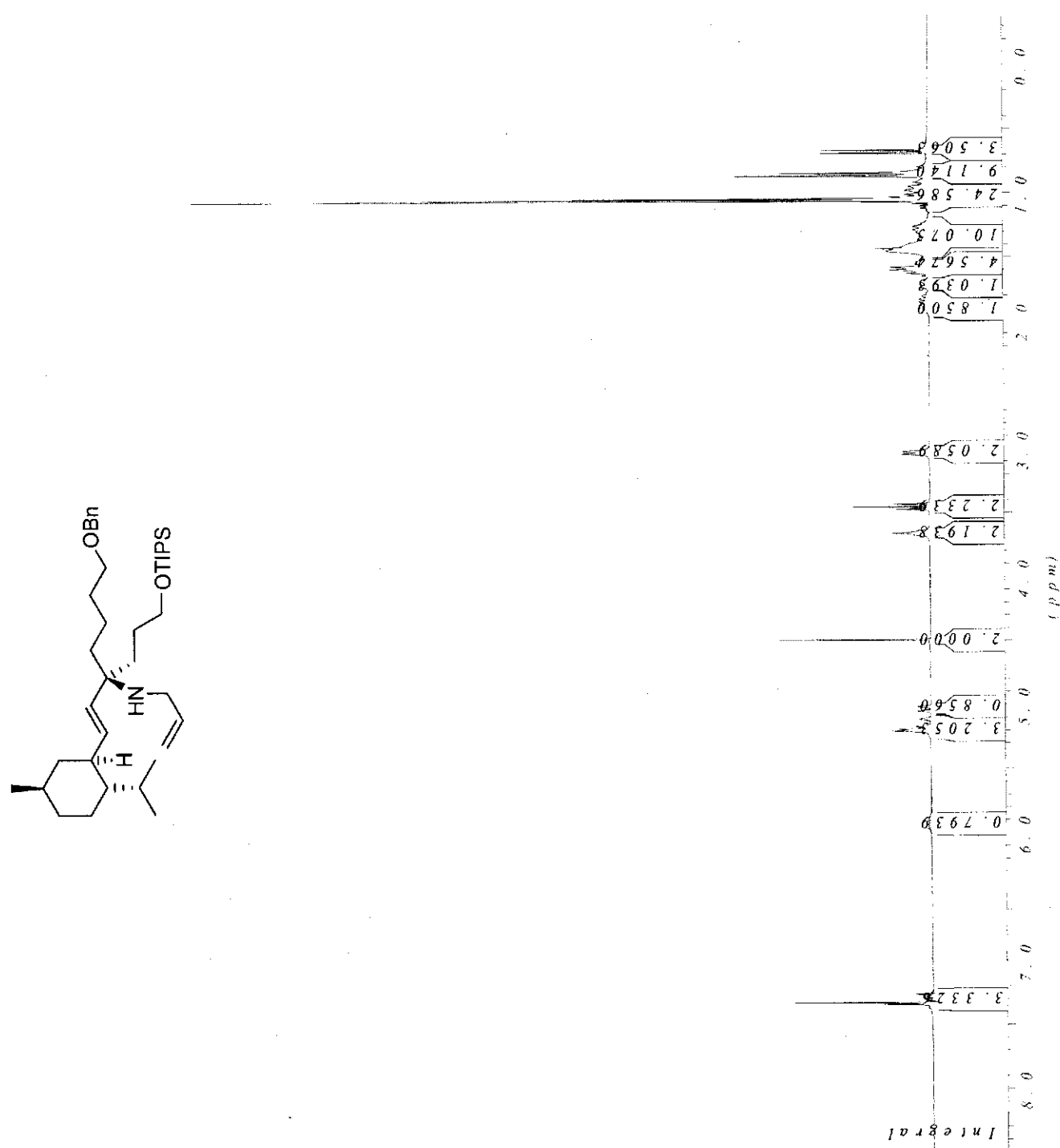
Carbamate (1-33)



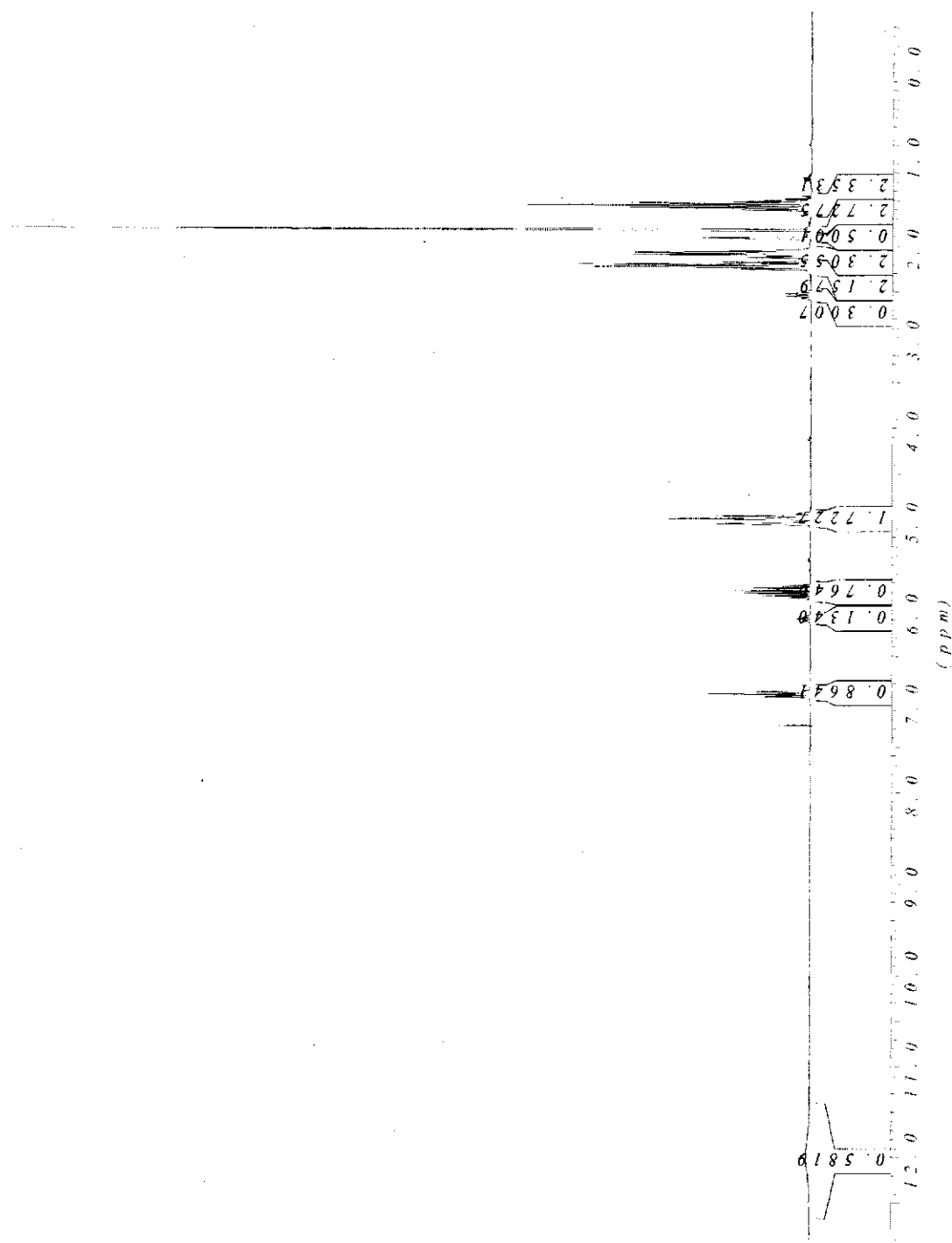
Amine allylique (1-34)



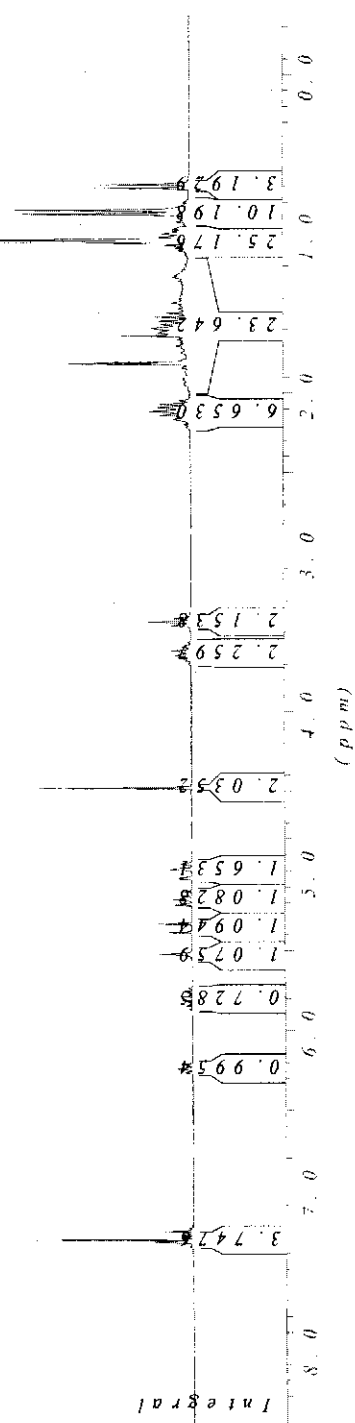
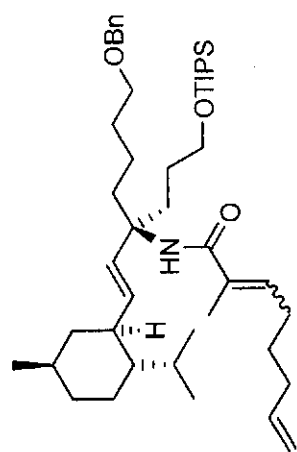
Amine alkylée (1-35)



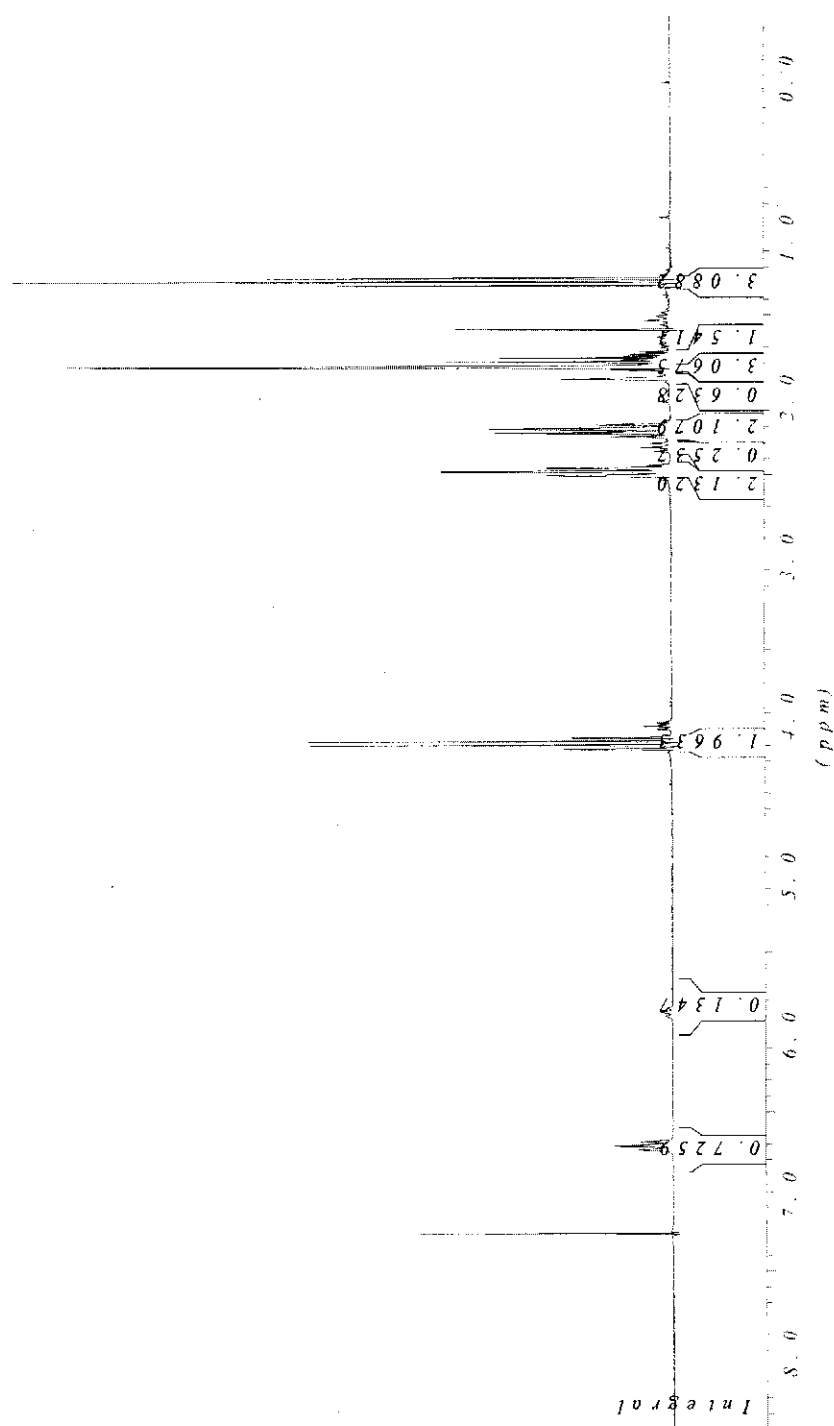
Acide diénoïque (1-44)



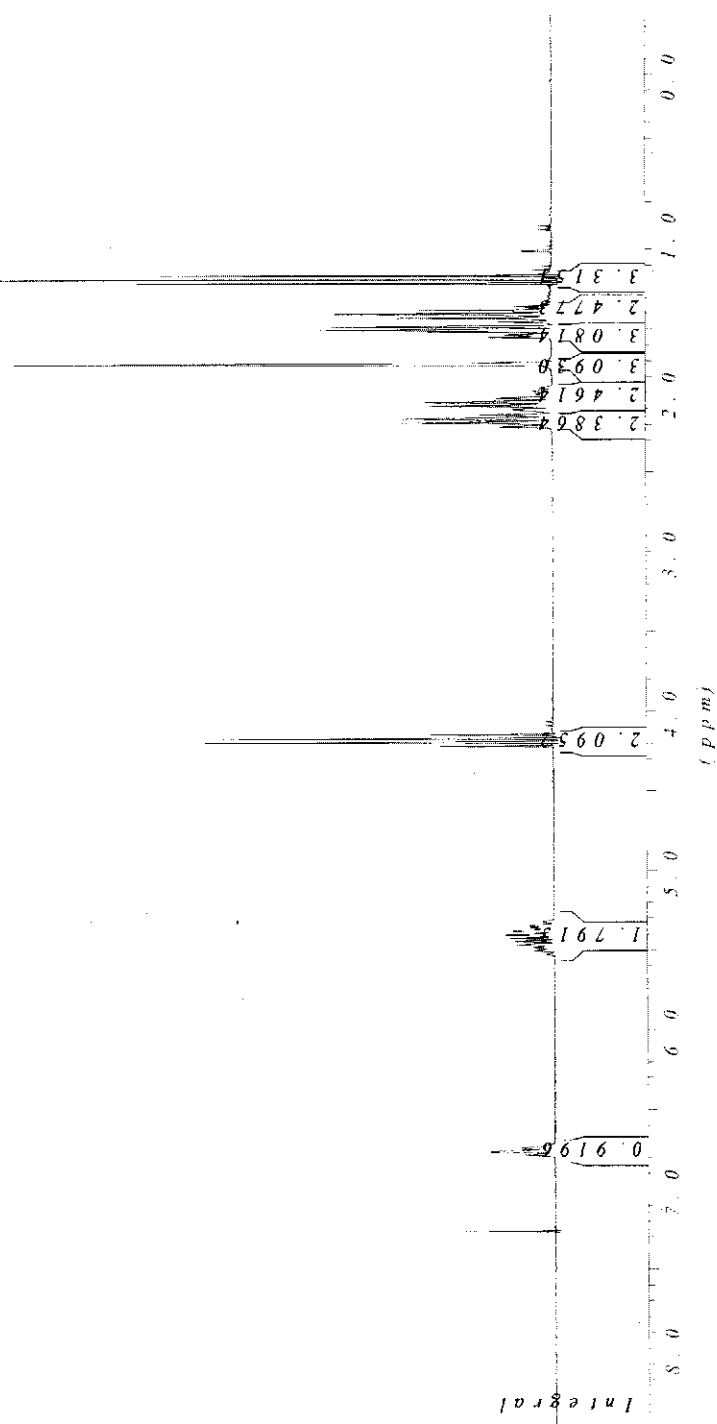
Méthacrylamide (1-45)



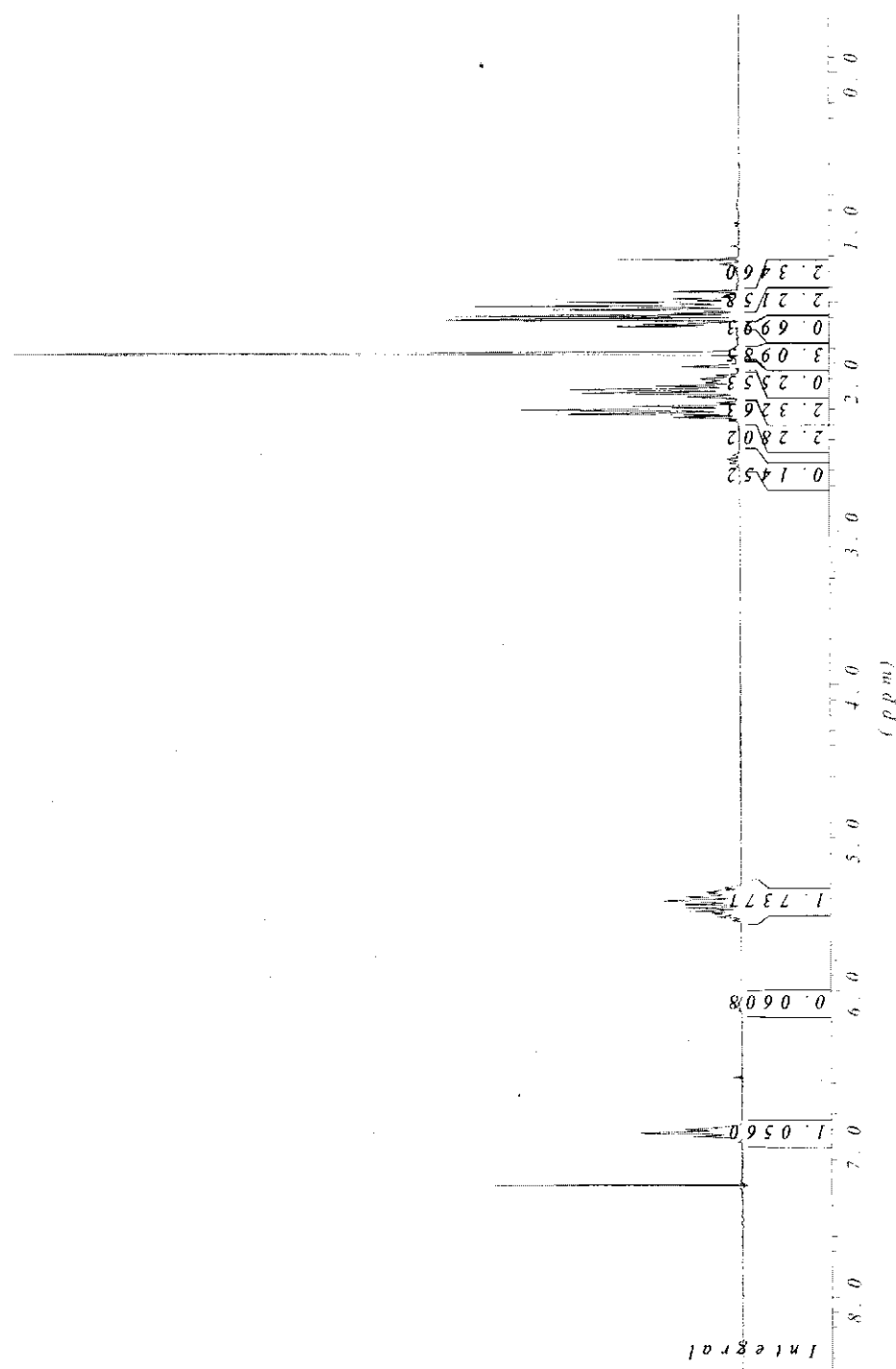
Aldéhyde (1-55b)



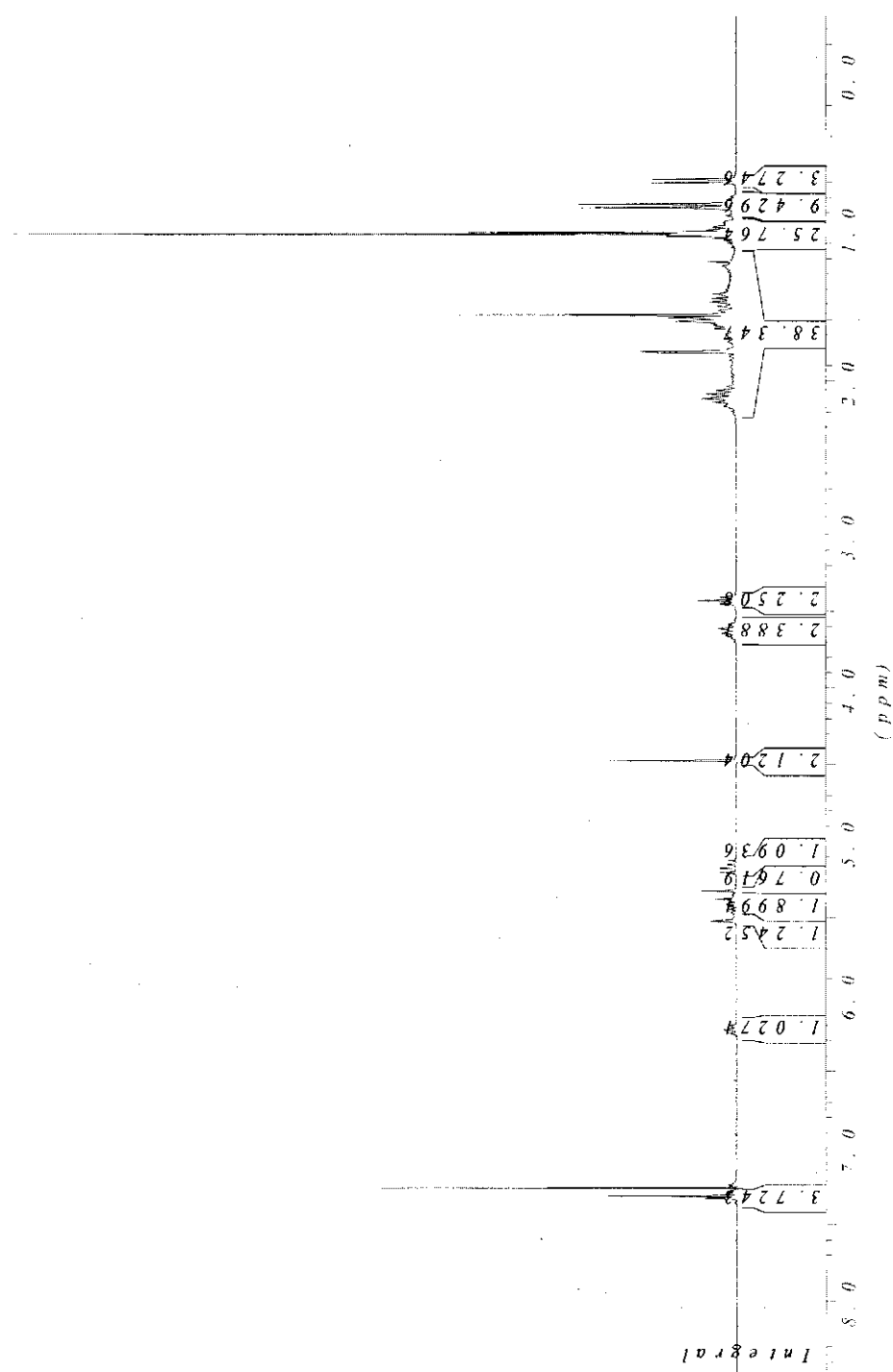
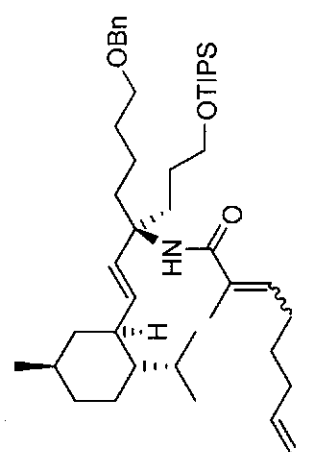
Ester α,β -insaturé (1-56)



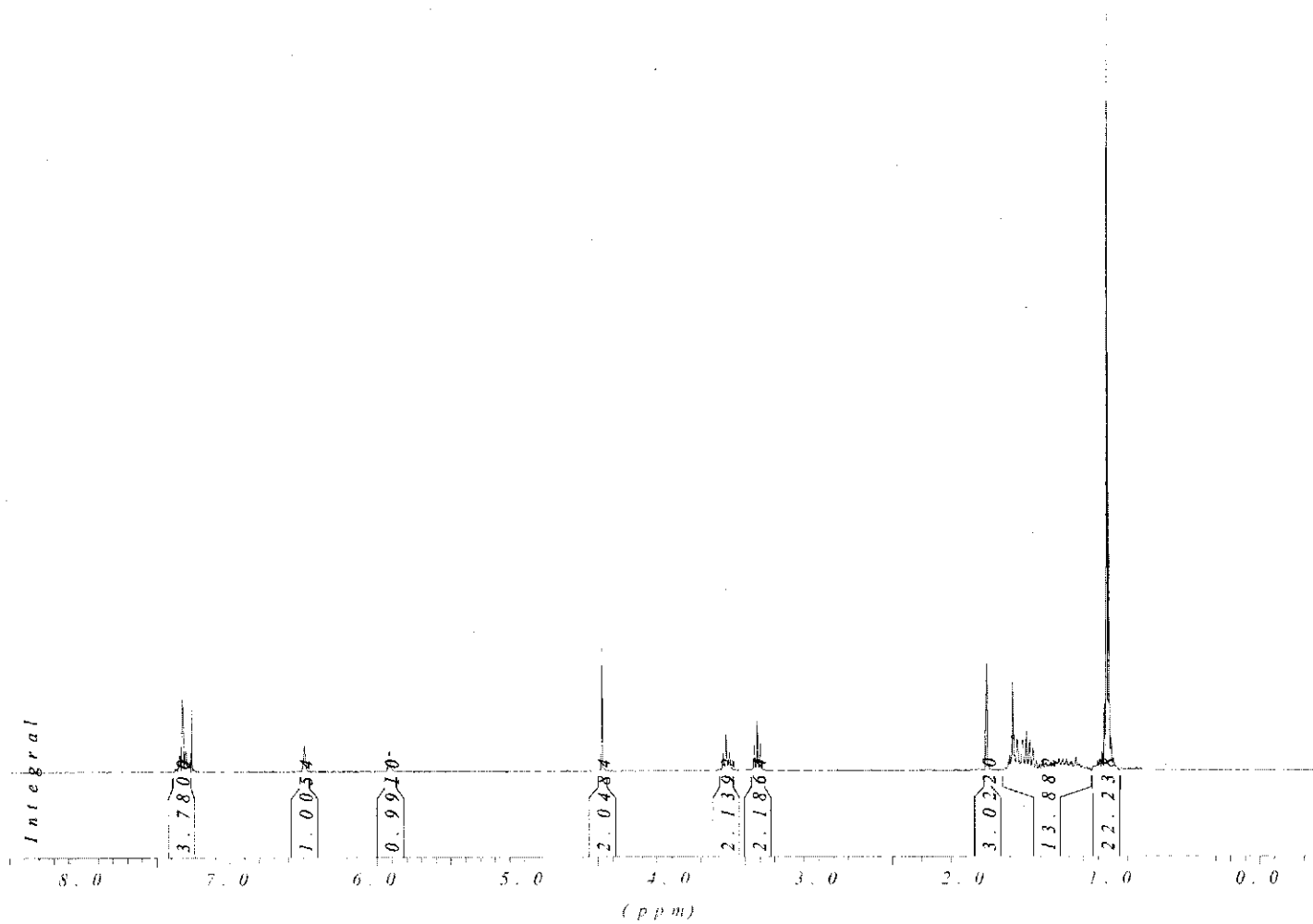
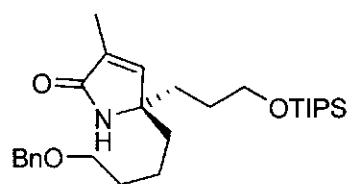
Acide diénoïque (1-57)



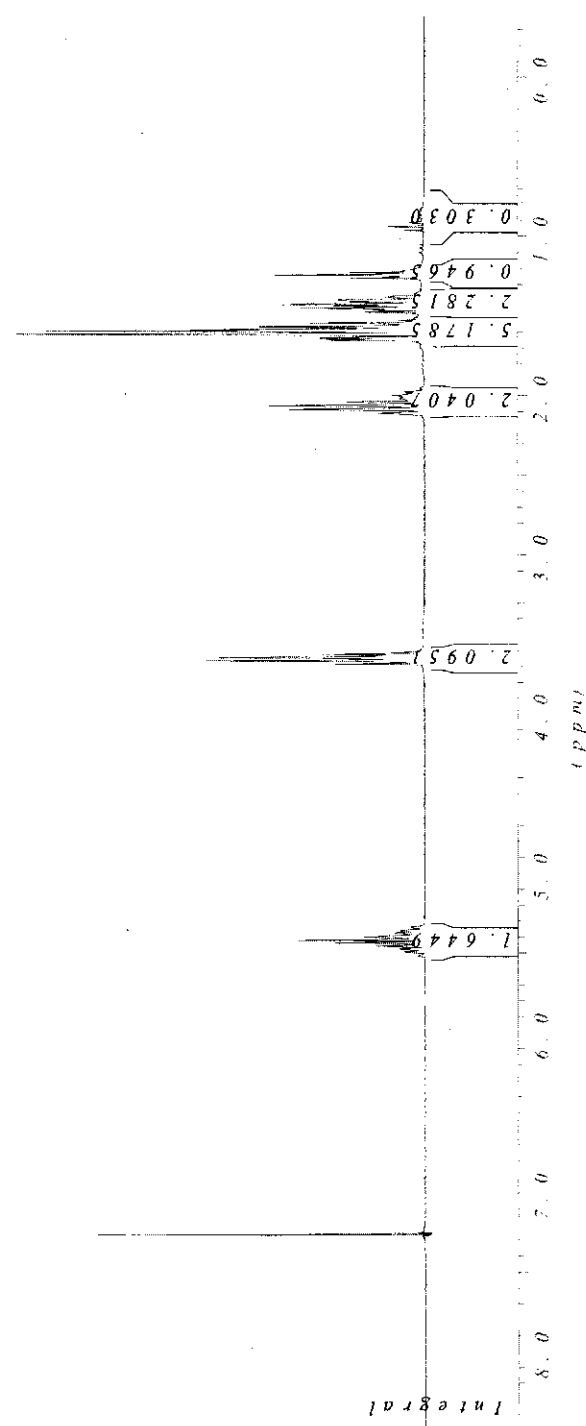
Méthacrylamide (1-58)



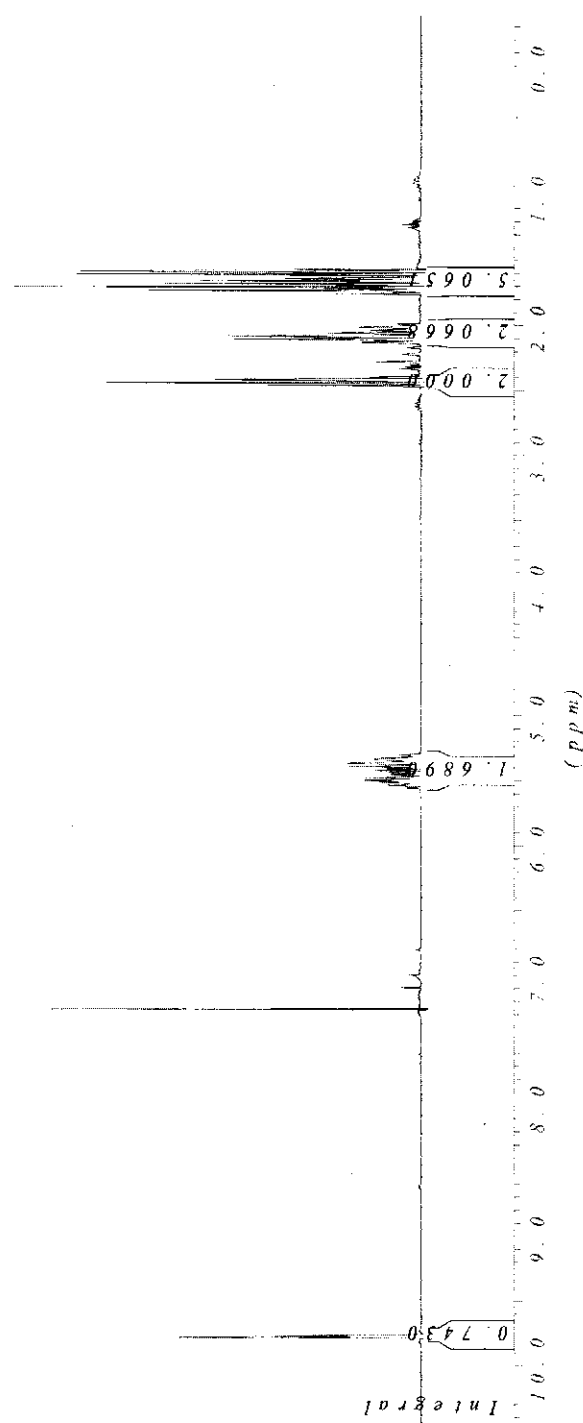
Pyrrolone (1-28)



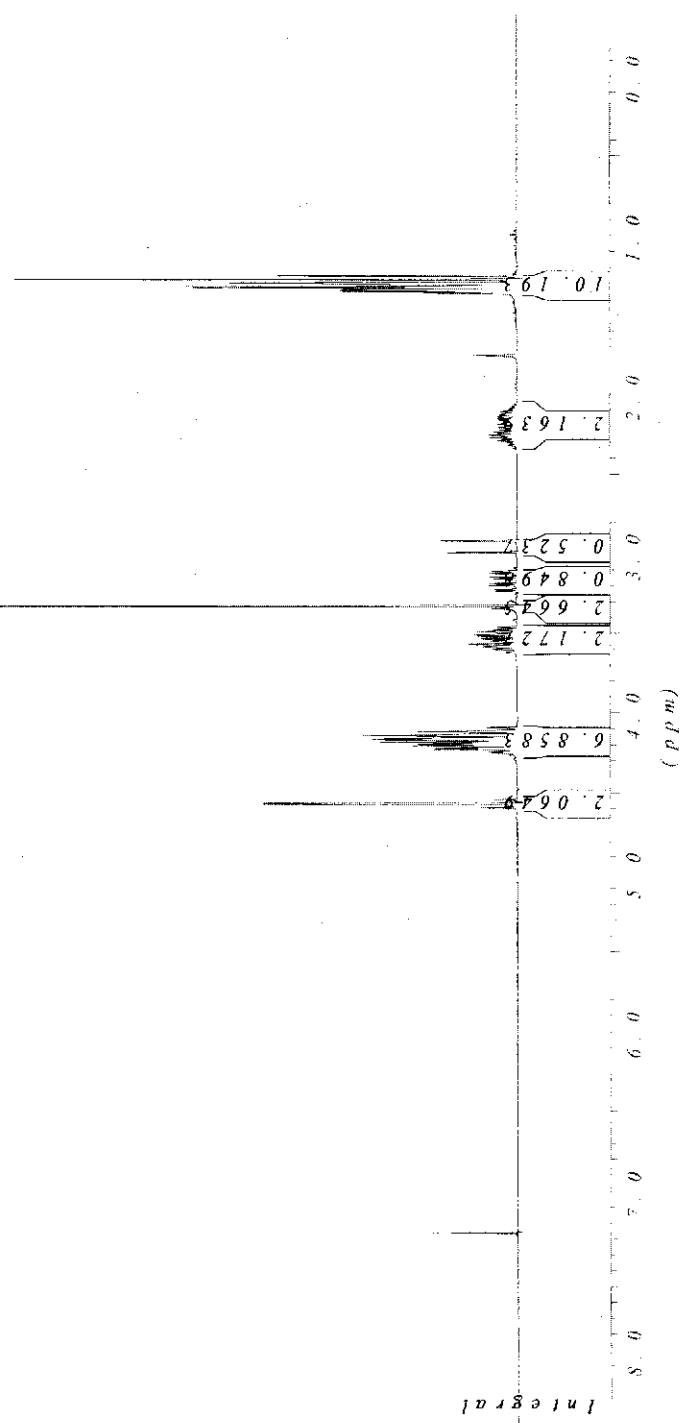
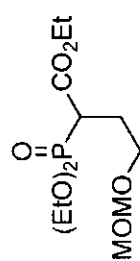
(Z)-Hept-5-én-1-ol (2-17)



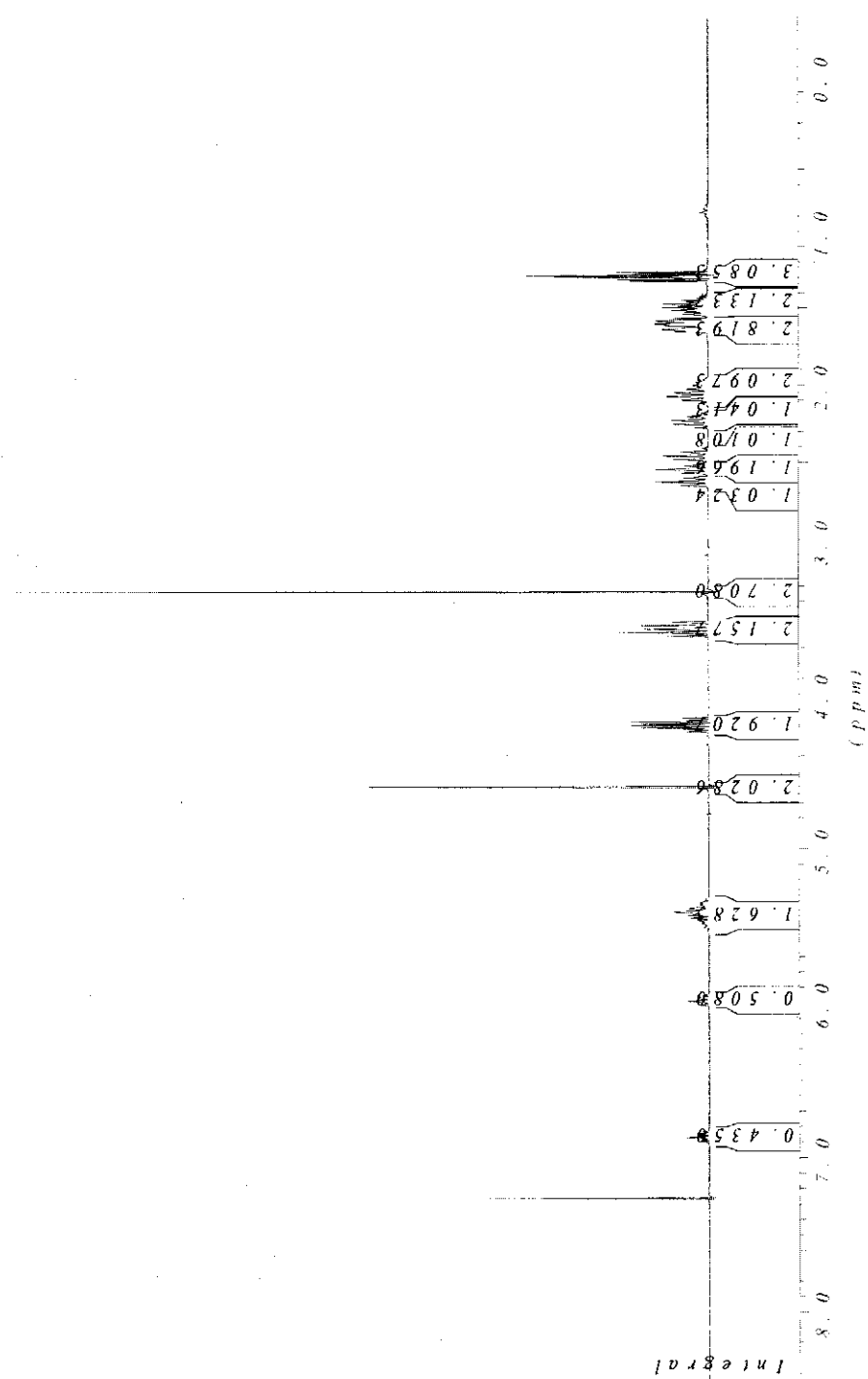
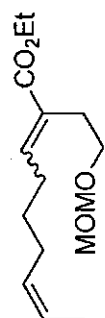
(Z)-Hept-5-énal (2-18)



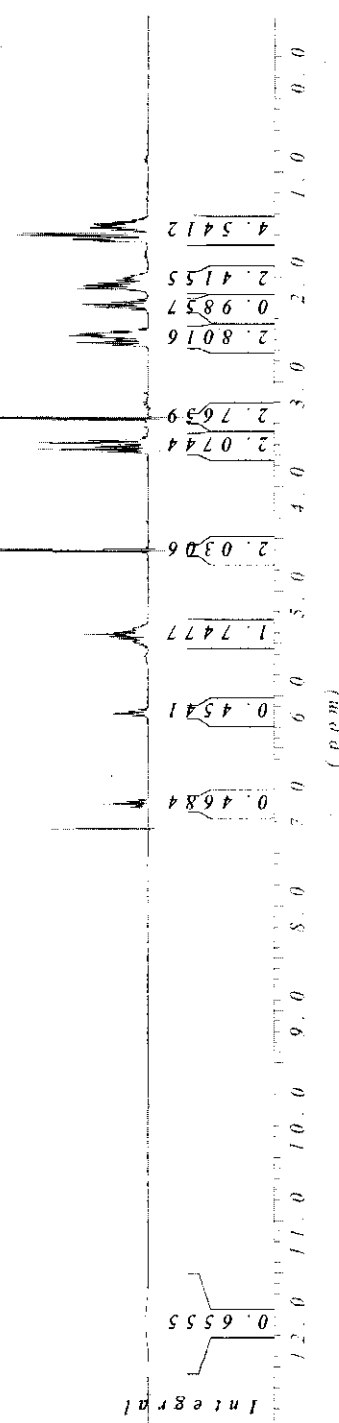
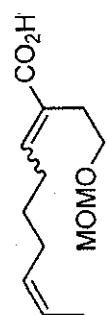
Phosphonoacétate (2-21)



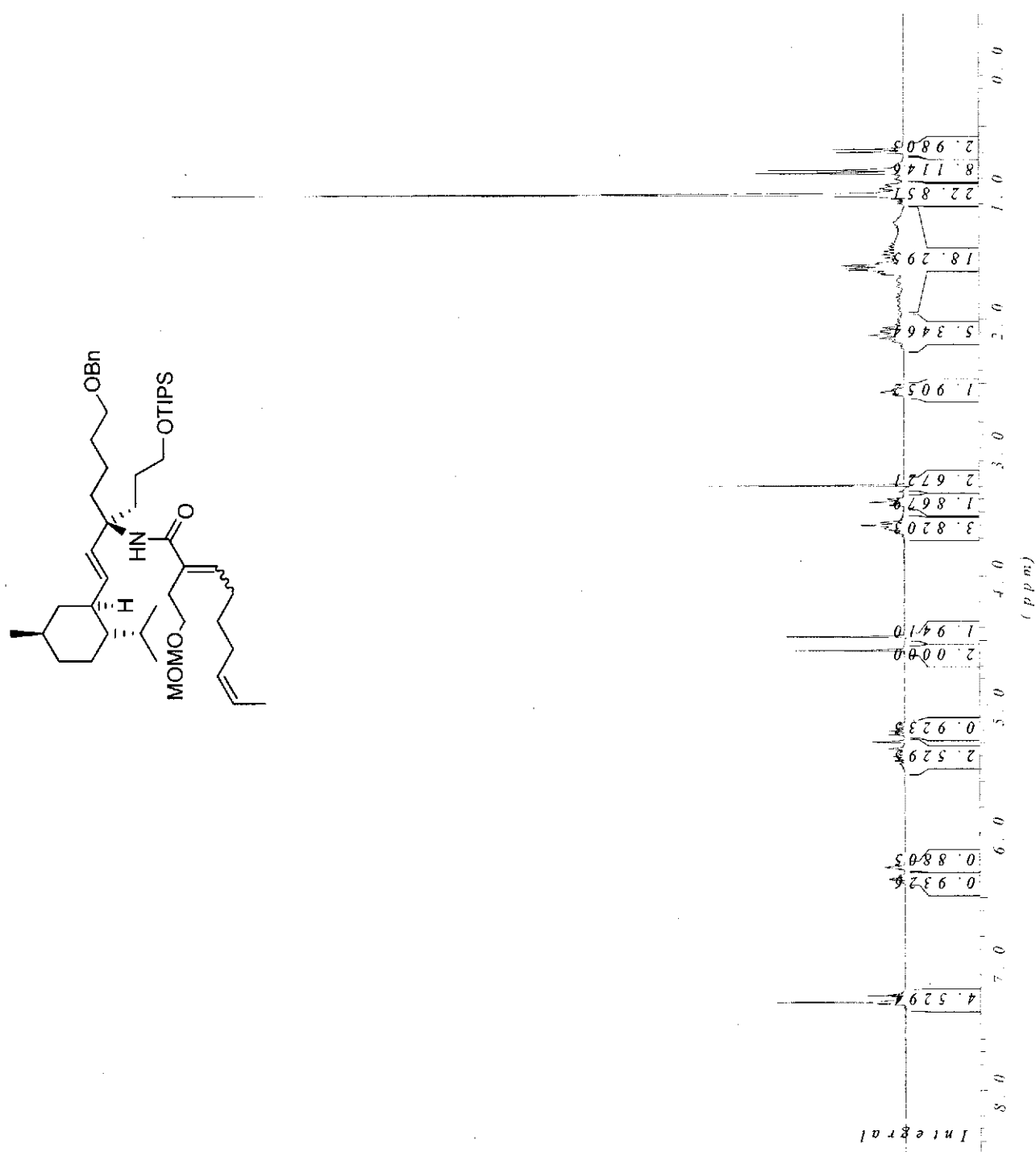
Ester α,β -insaturé (2-22)



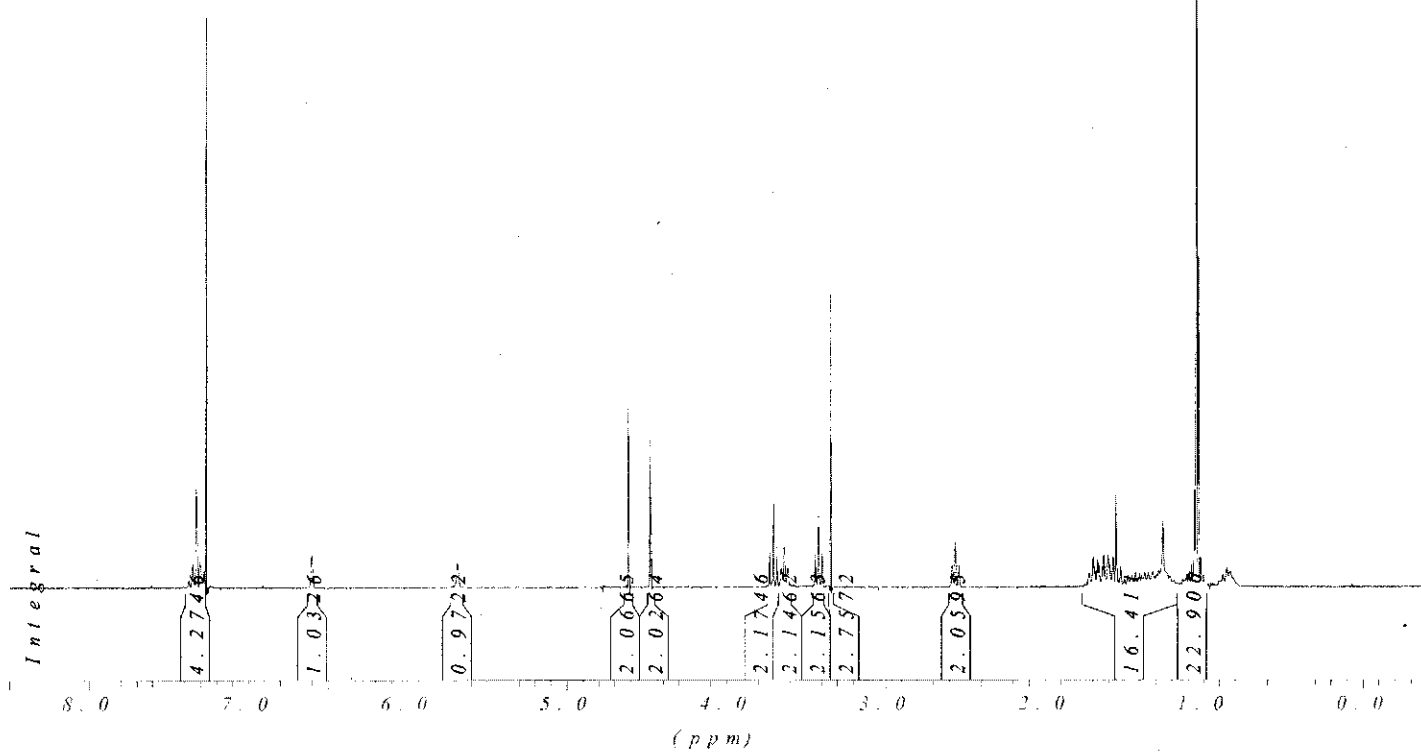
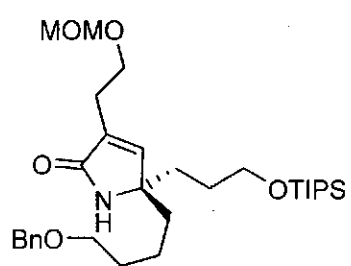
Acide α,β -insaturé (2-23)



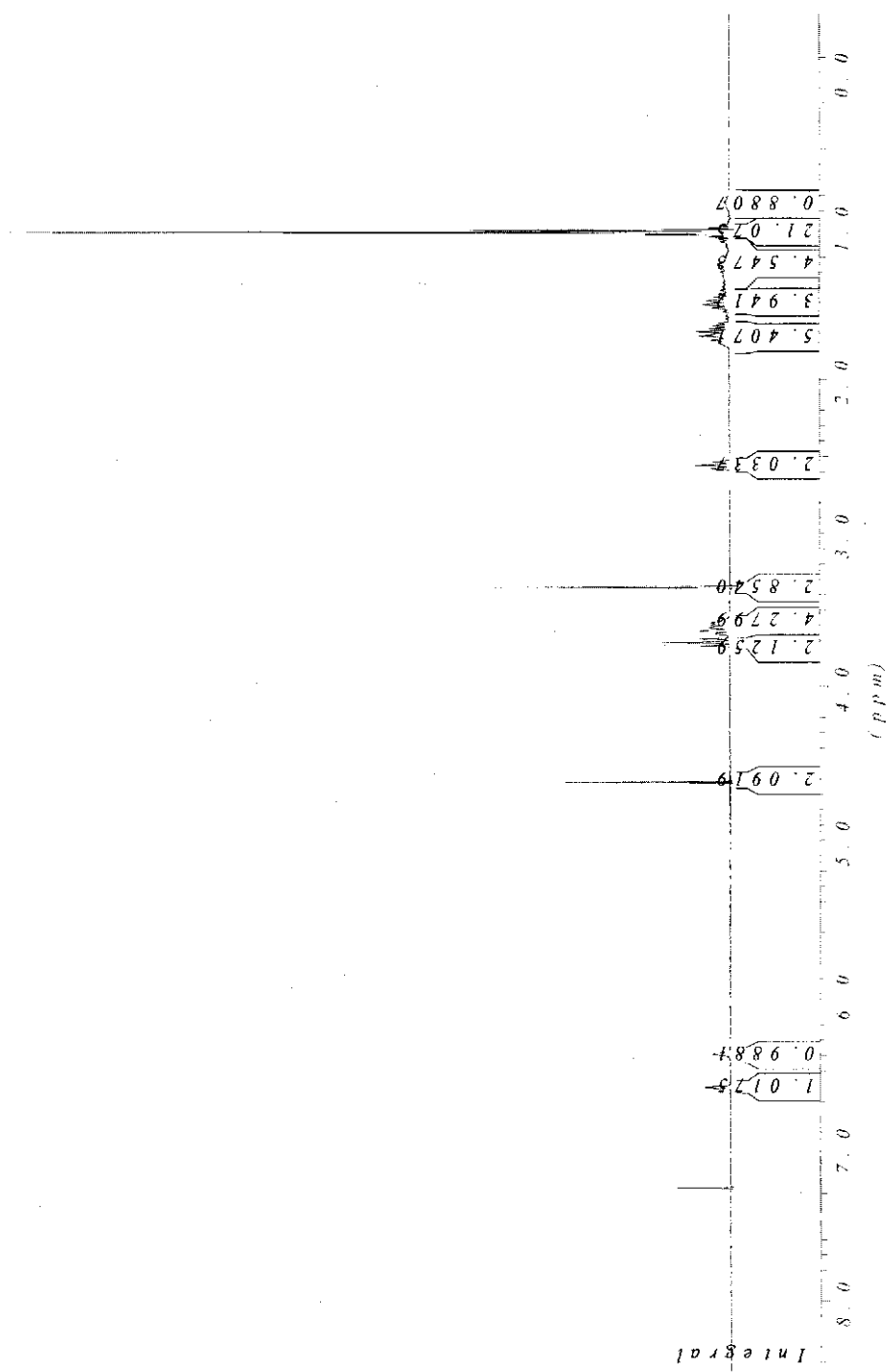
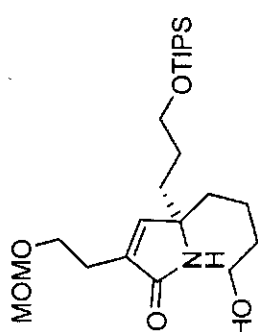
Acrylamide (2-1)



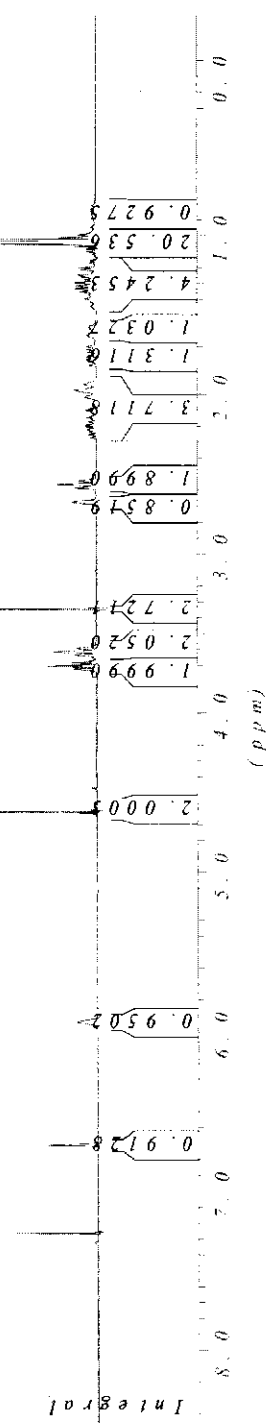
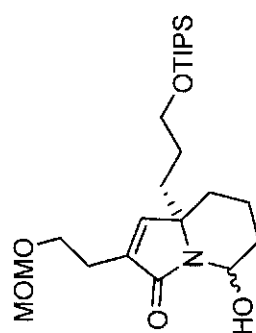
Pyrrolone (2-2)



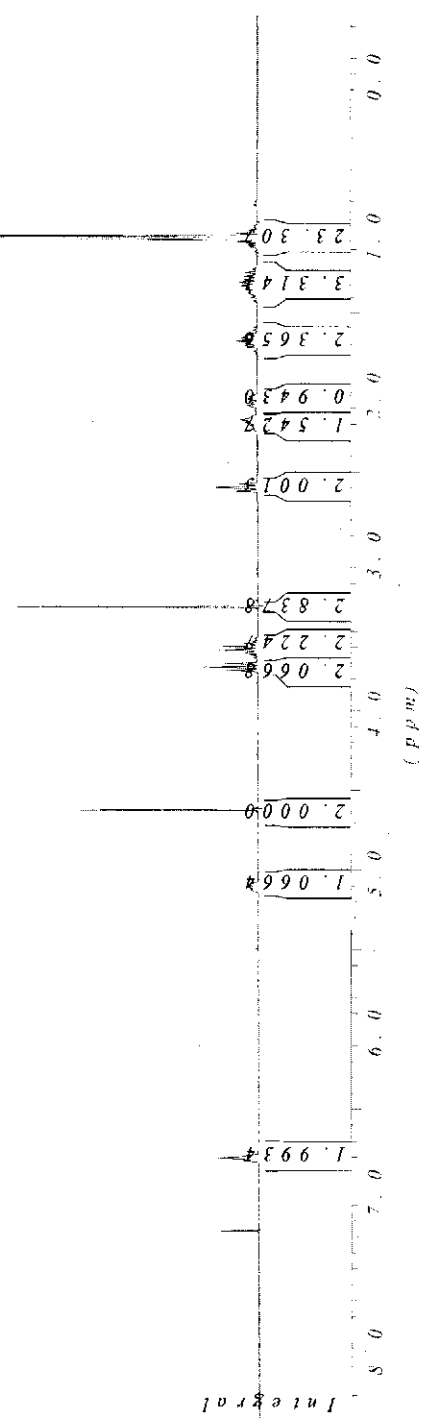
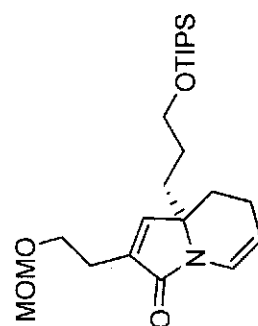
Alcool (2-24)



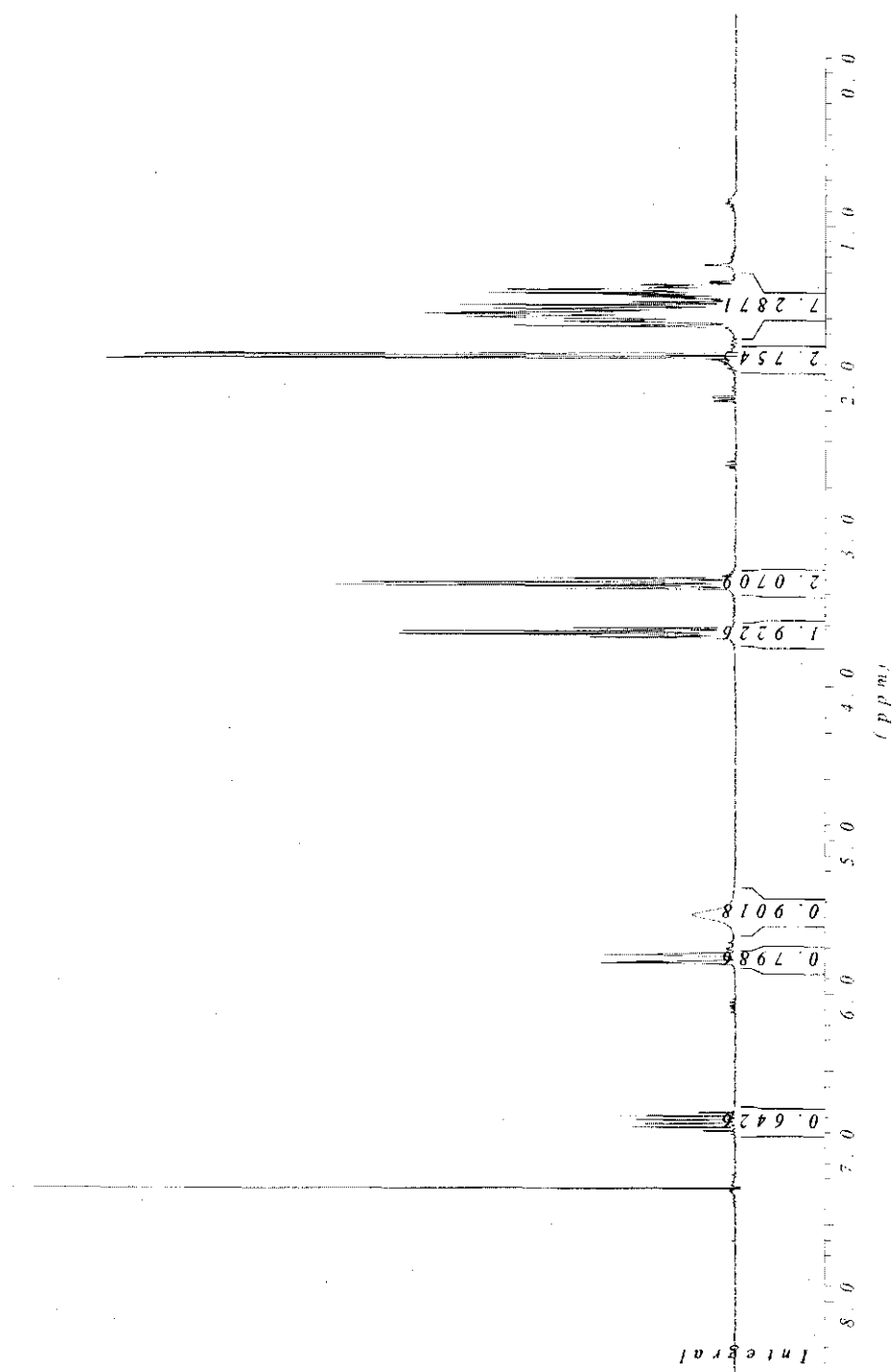
Hémiacétal (2-25)



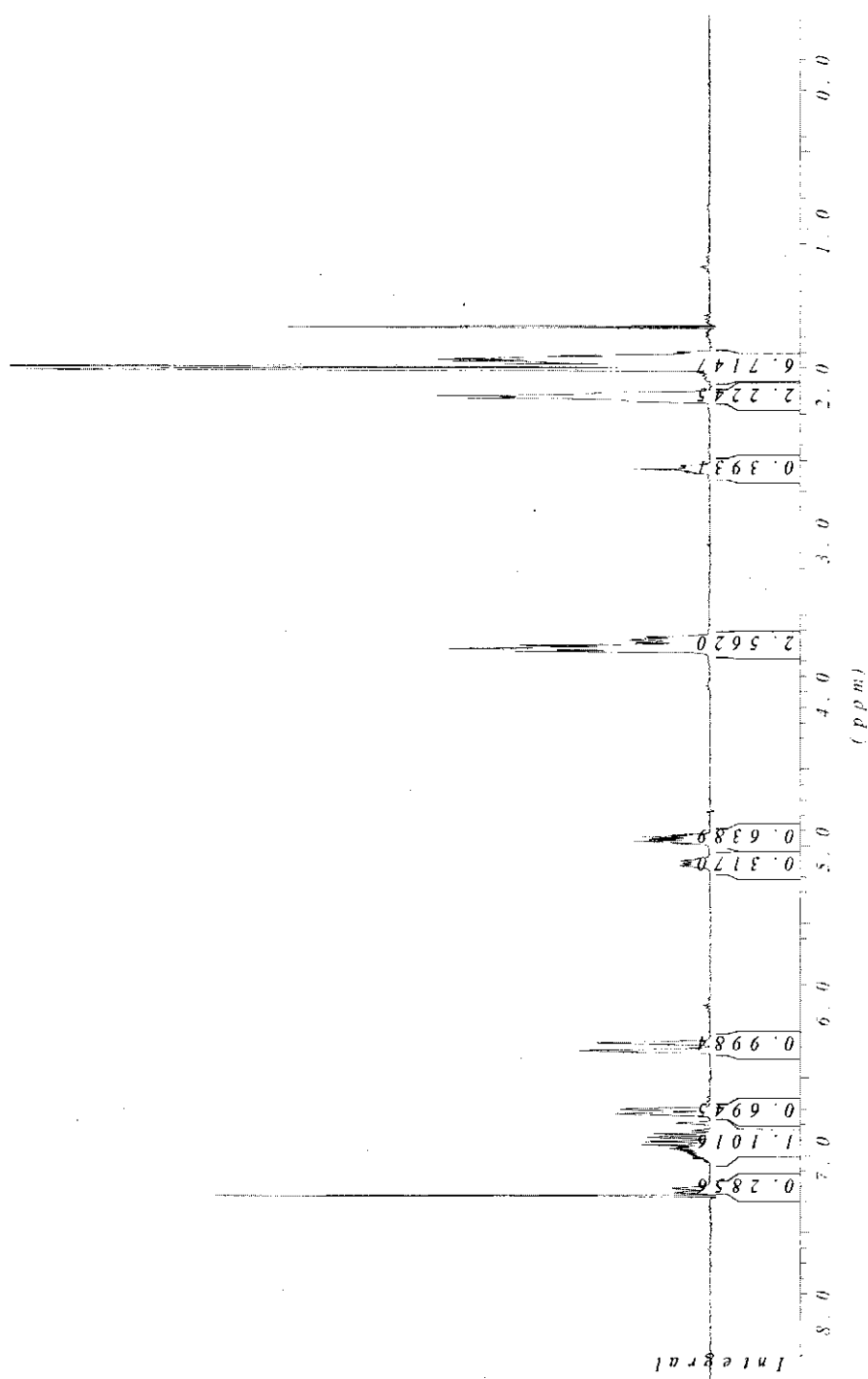
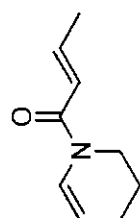
Énamide (2-3)



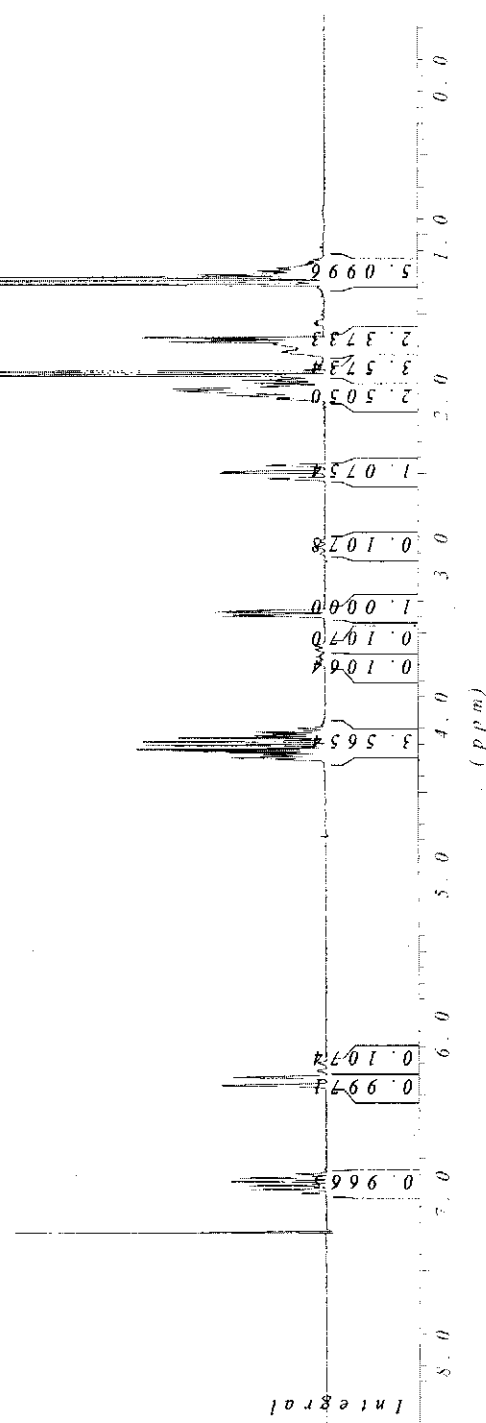
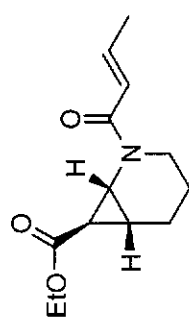
(E)-N-(5-Hydroxypentyl)but-2-énamide (2-27)



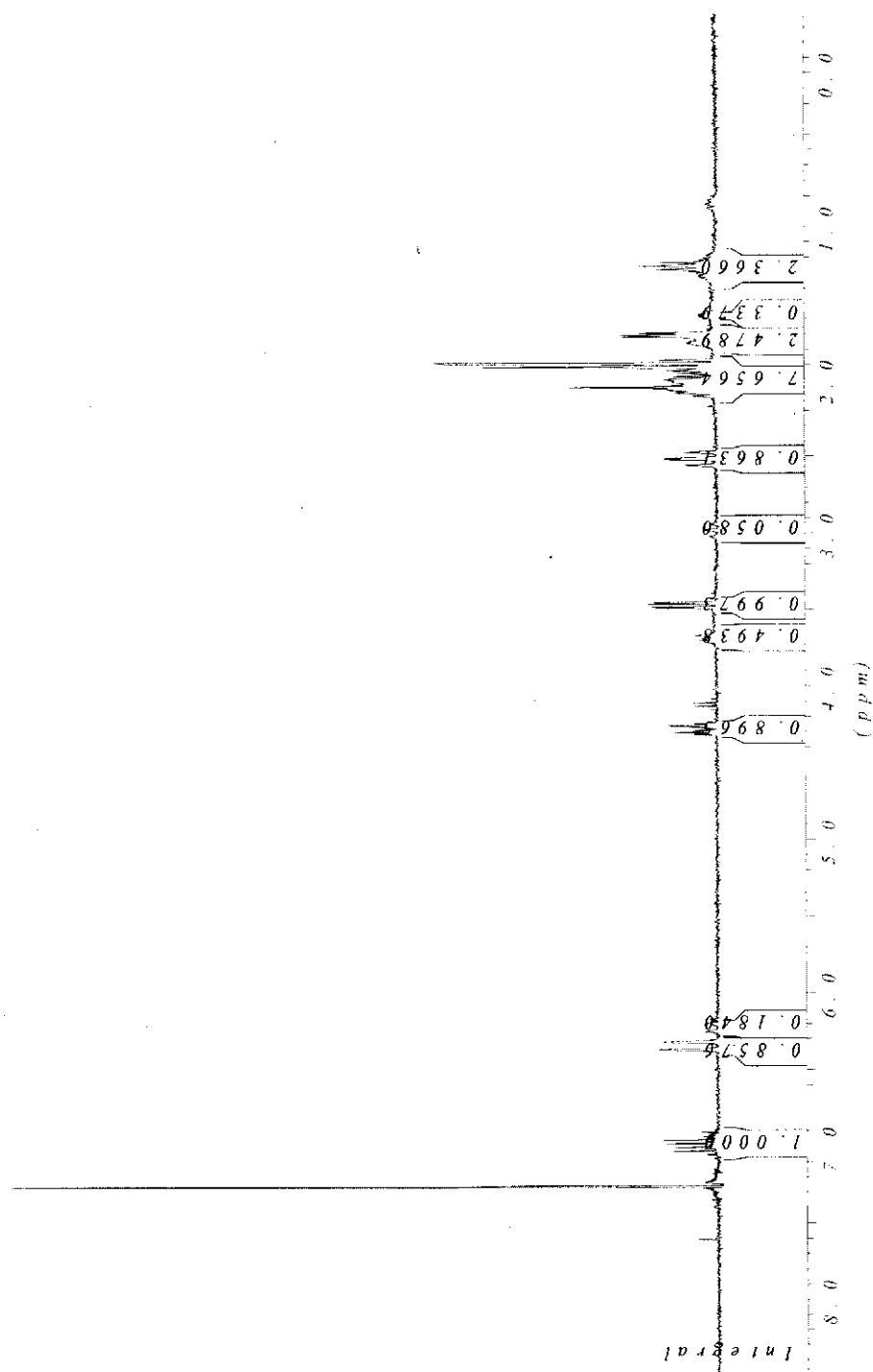
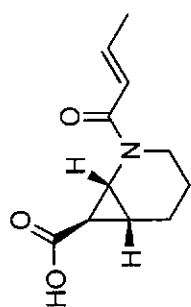
(E)-1-(3,4-Dihydropyridin-1(2H)-yl)but-2-én-1-one (2-28)



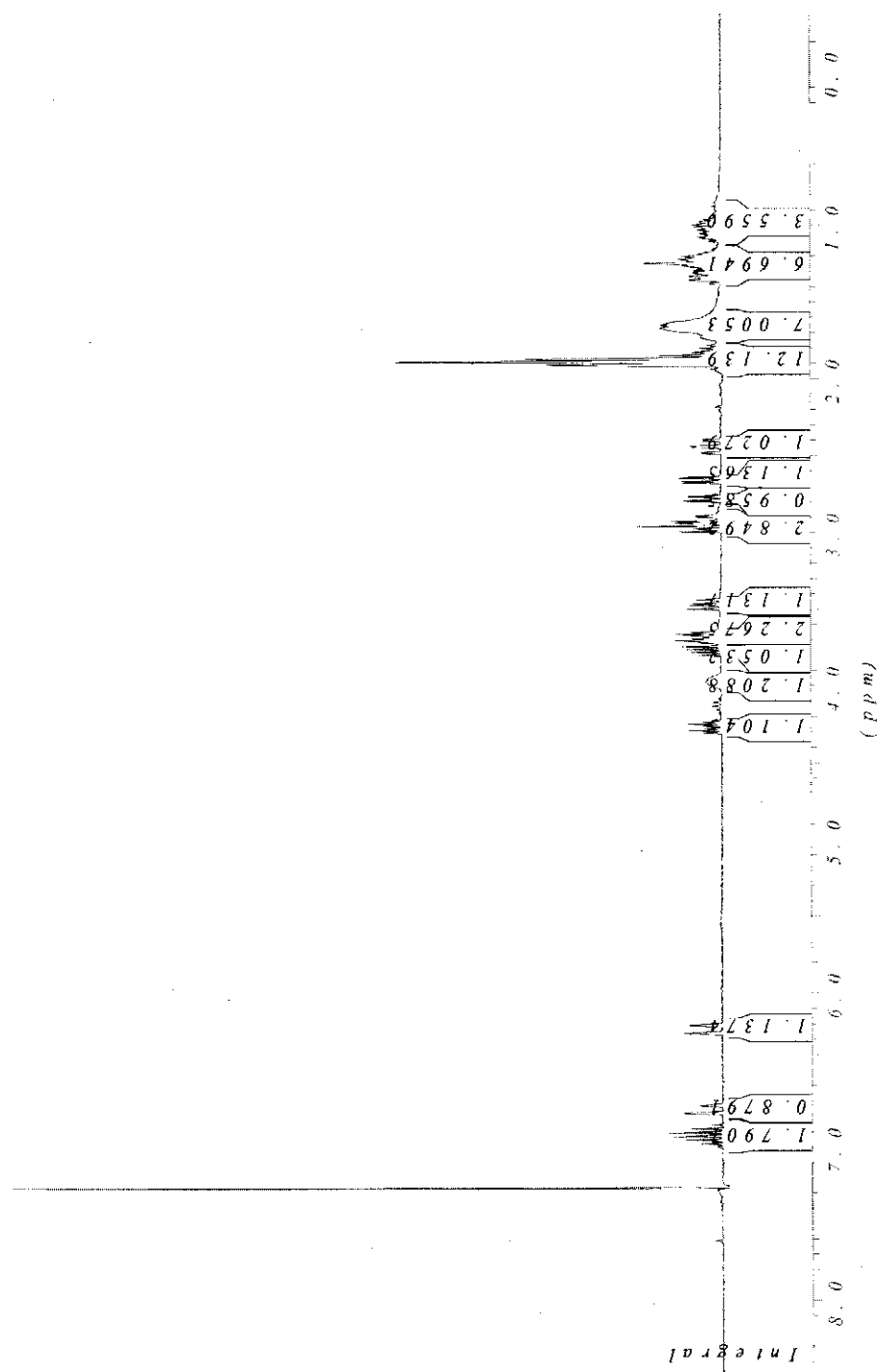
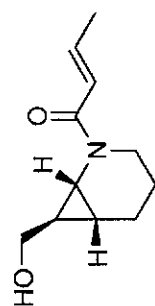
Cyclopropylester (*rac*-2-29)



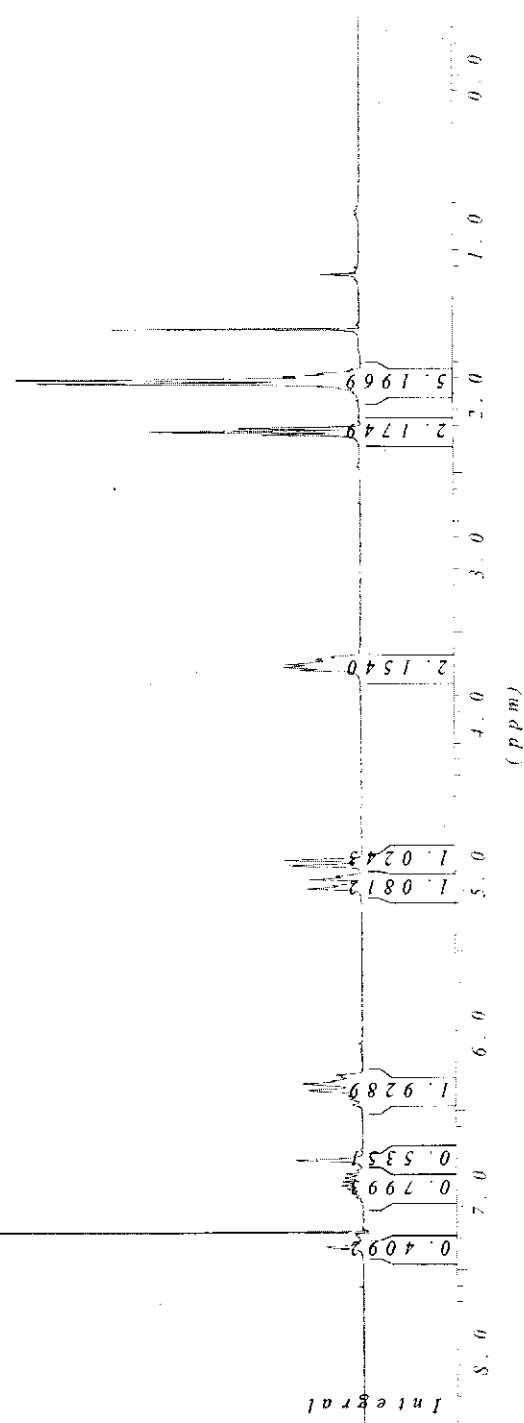
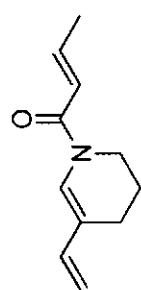
Cyclopropylacide (*rac*-2-30)



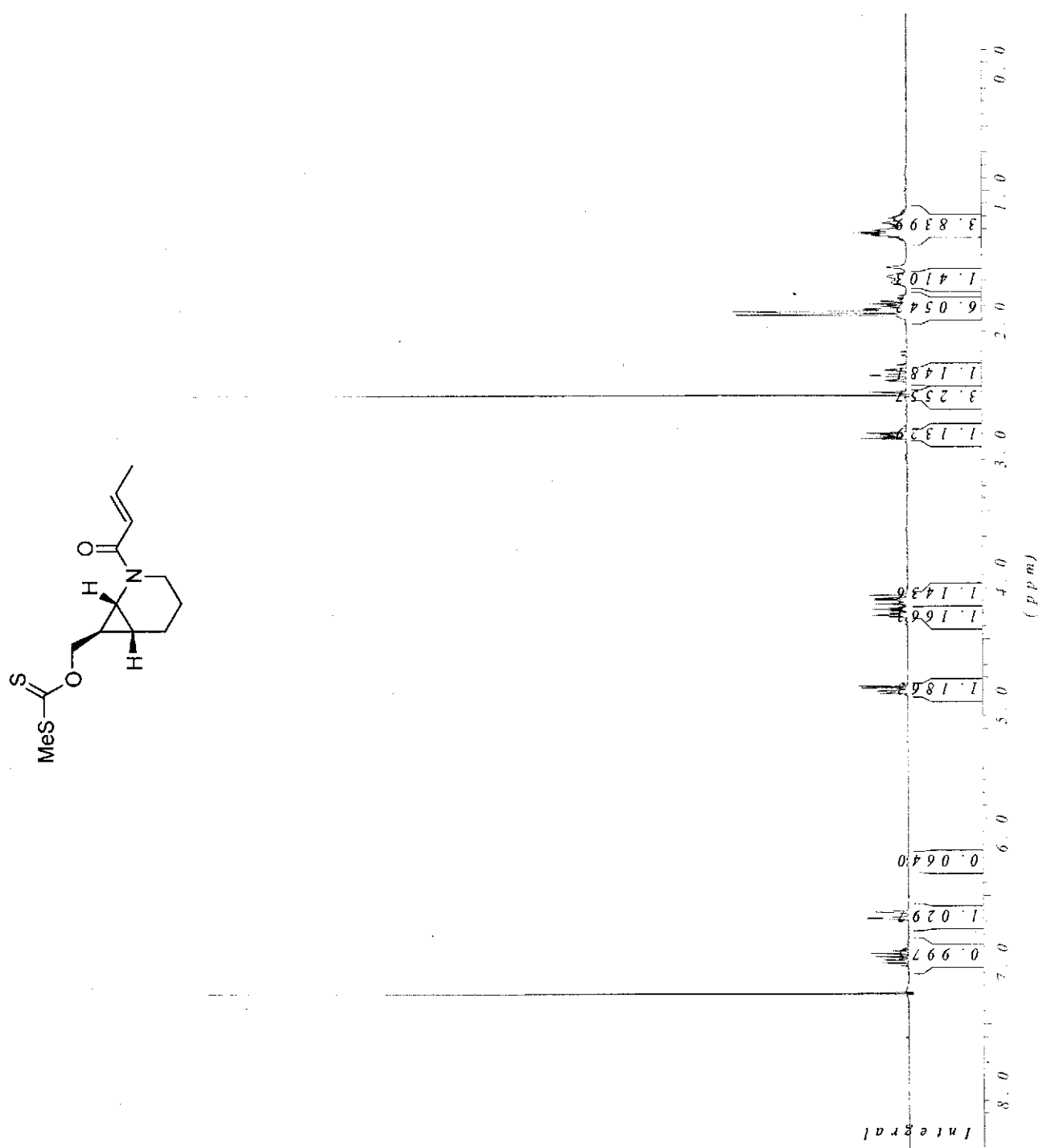
Cyclopropylalcohol (*rac*-2-31)



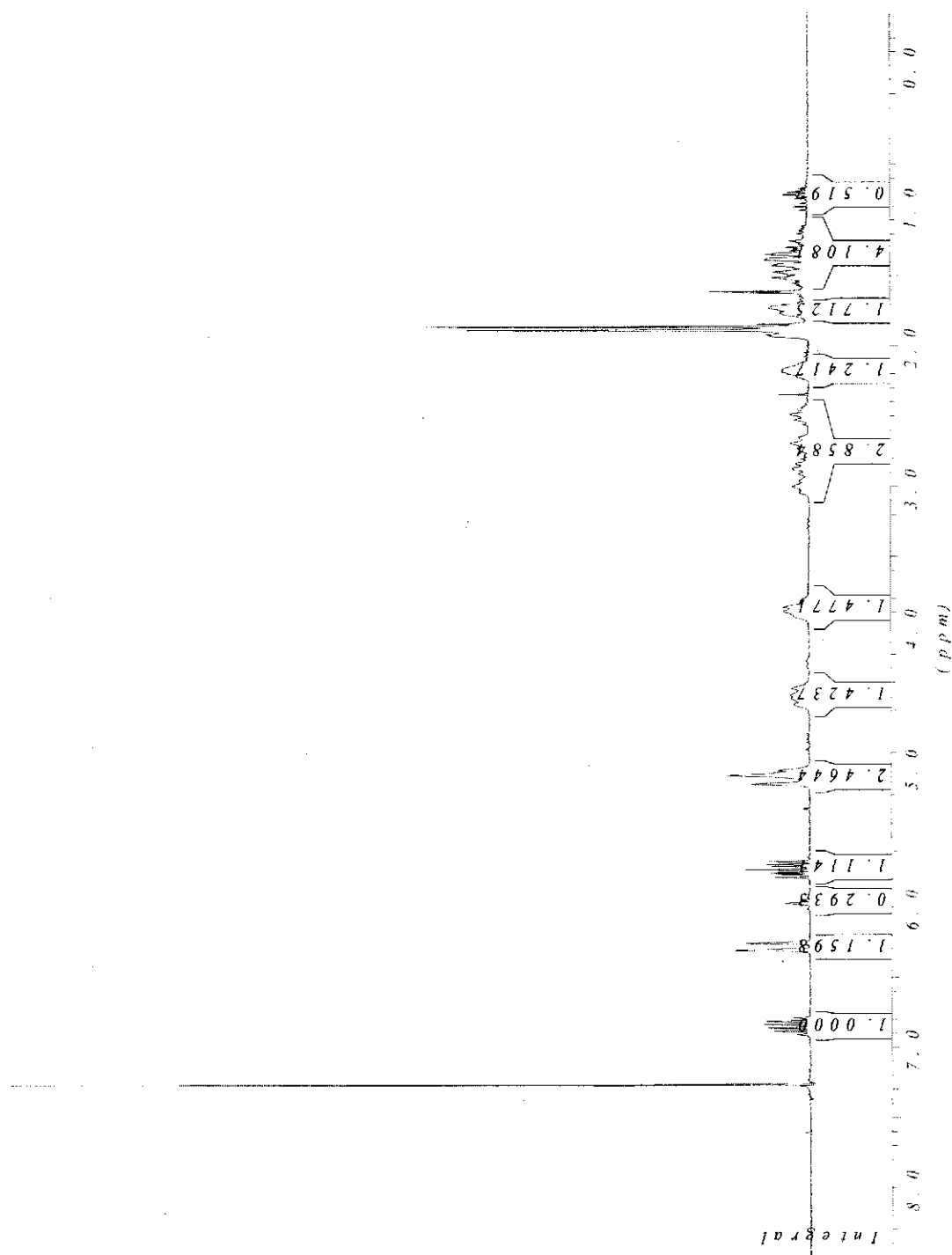
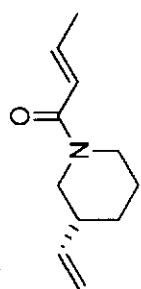
Diénamide (*rac*-2-35)



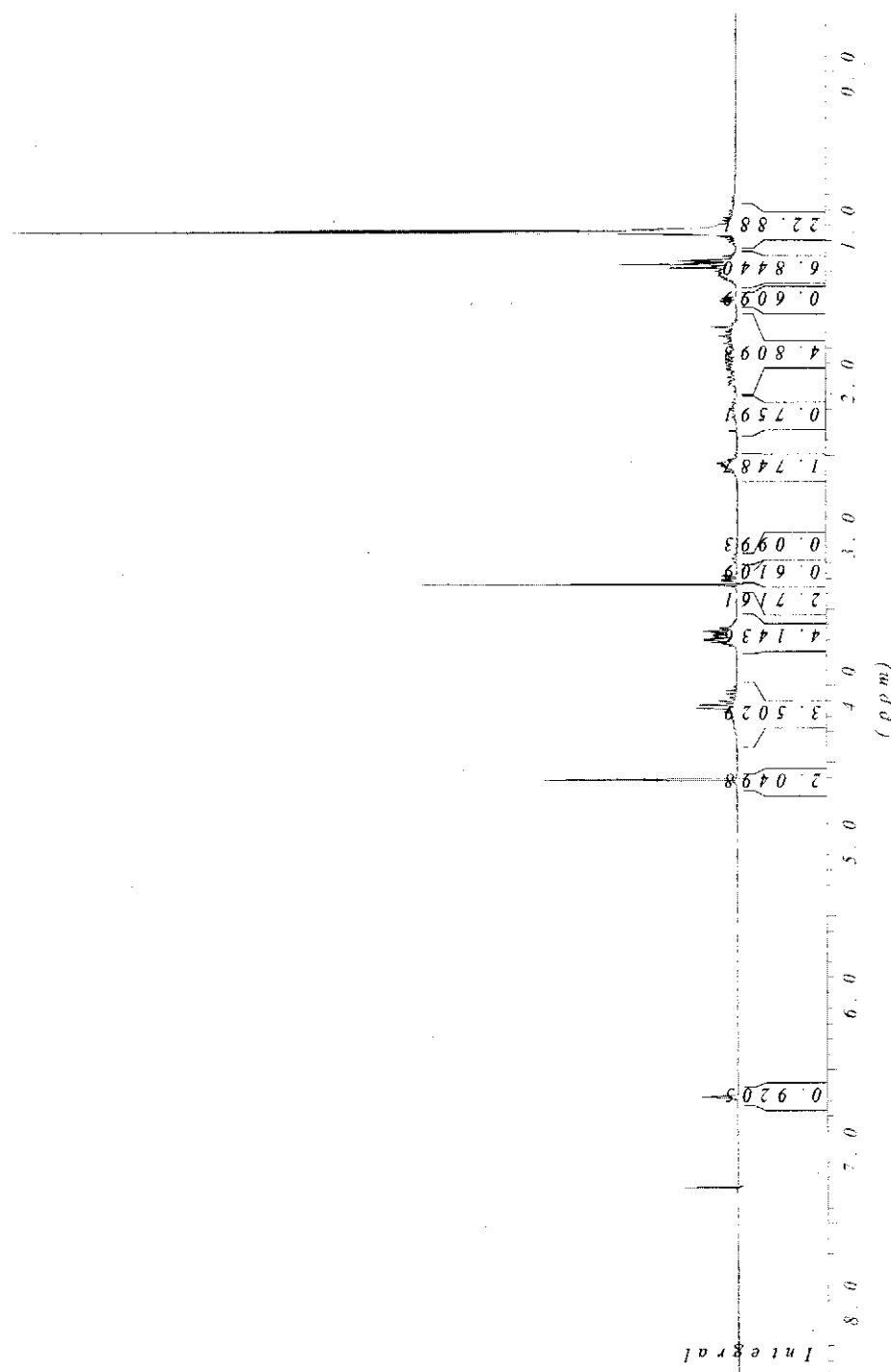
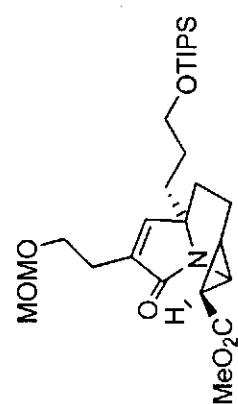
Xanthate (rac-2-41)



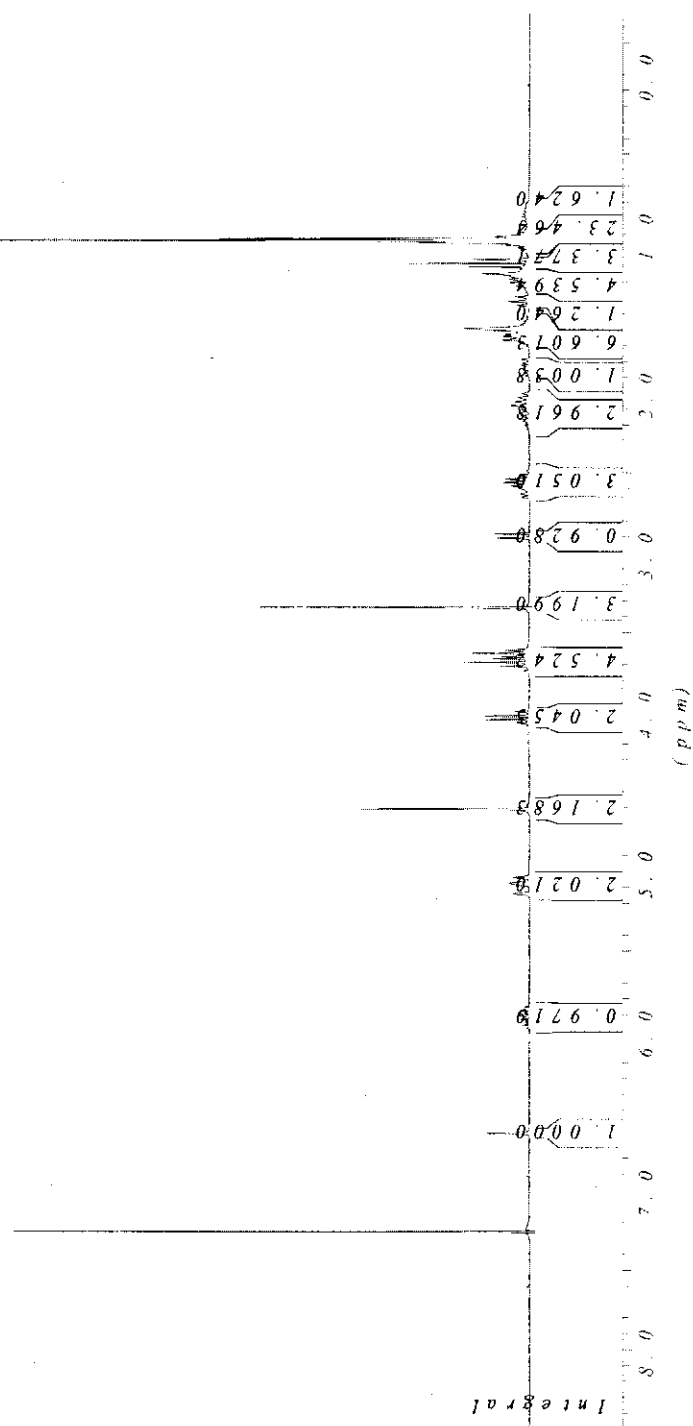
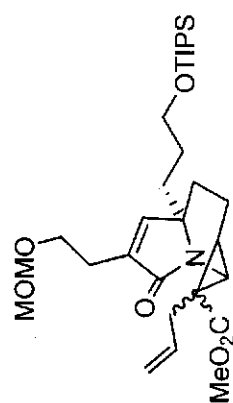
Produit fragmenté (*rac*-2-44)



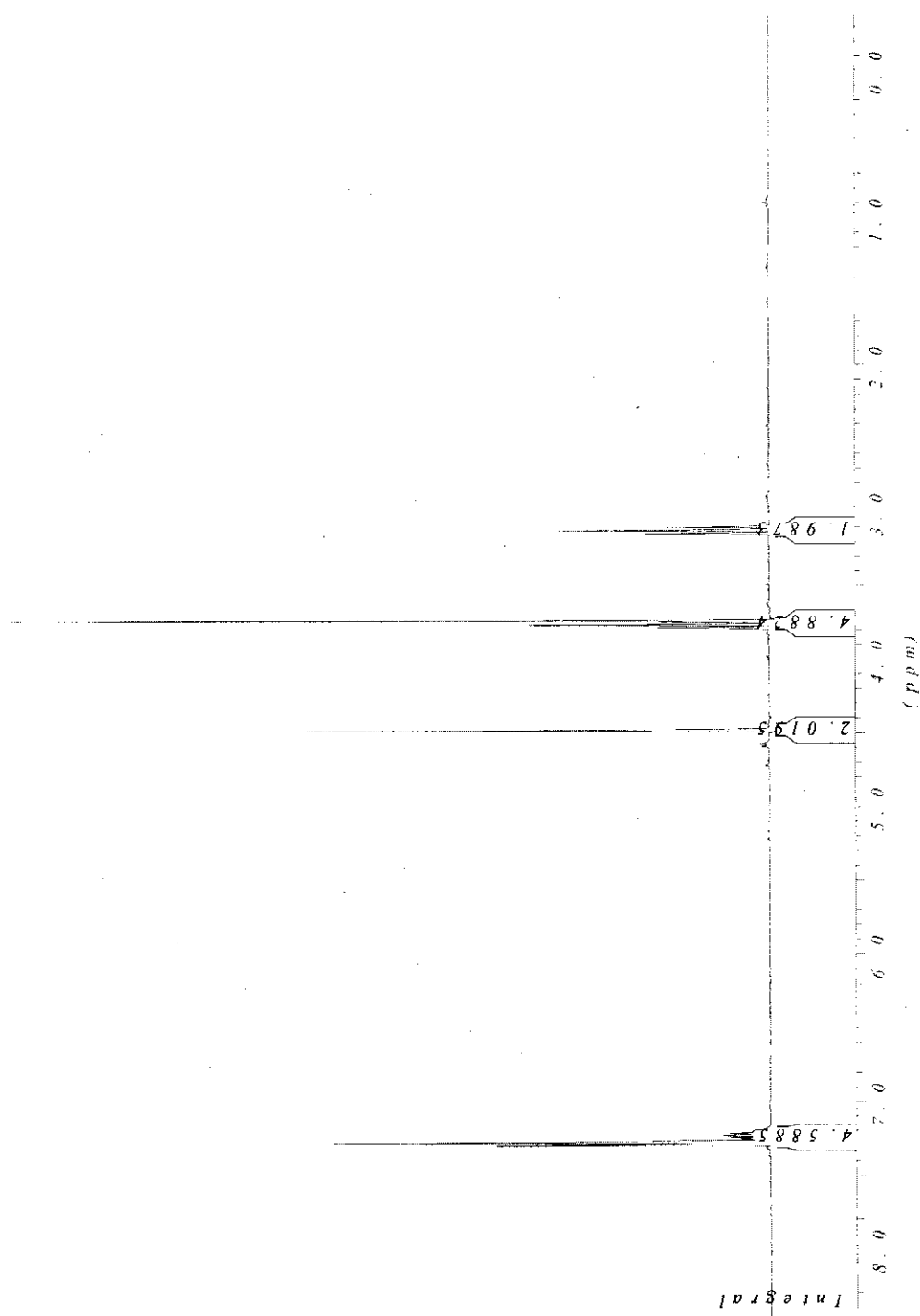
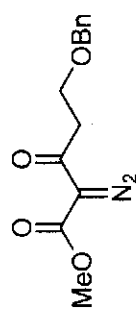
Cyclopropane (2-45)



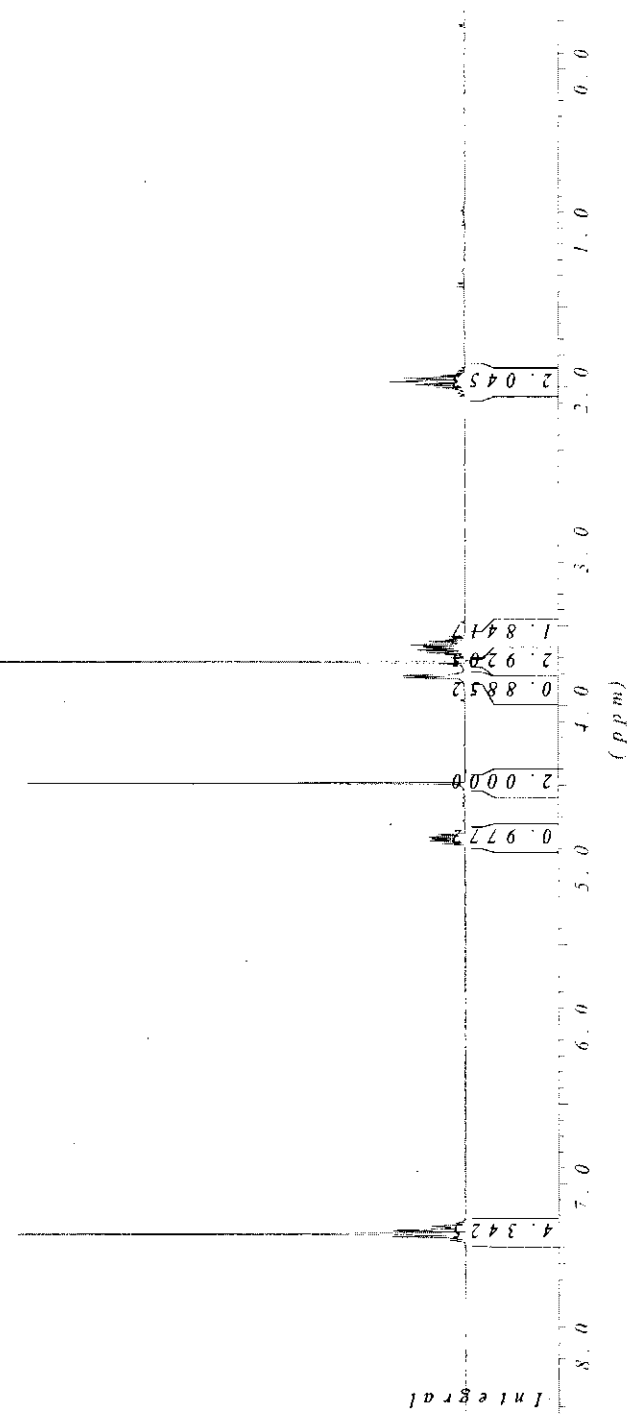
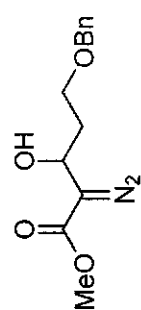
Cyclopropane alkylé (2-46)



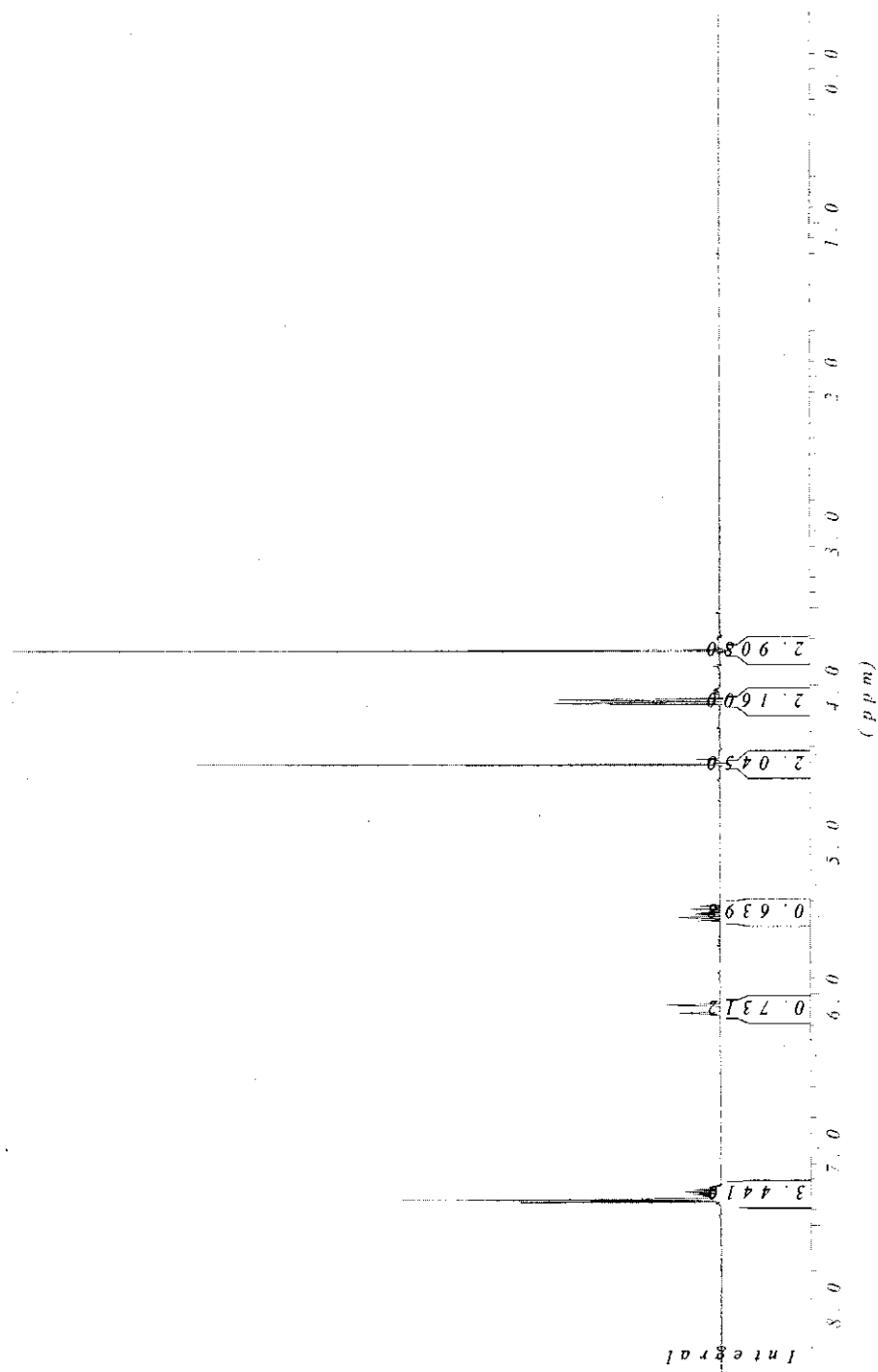
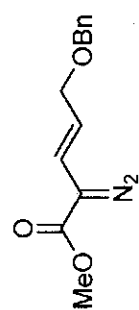
Diazocétoester (2-48)



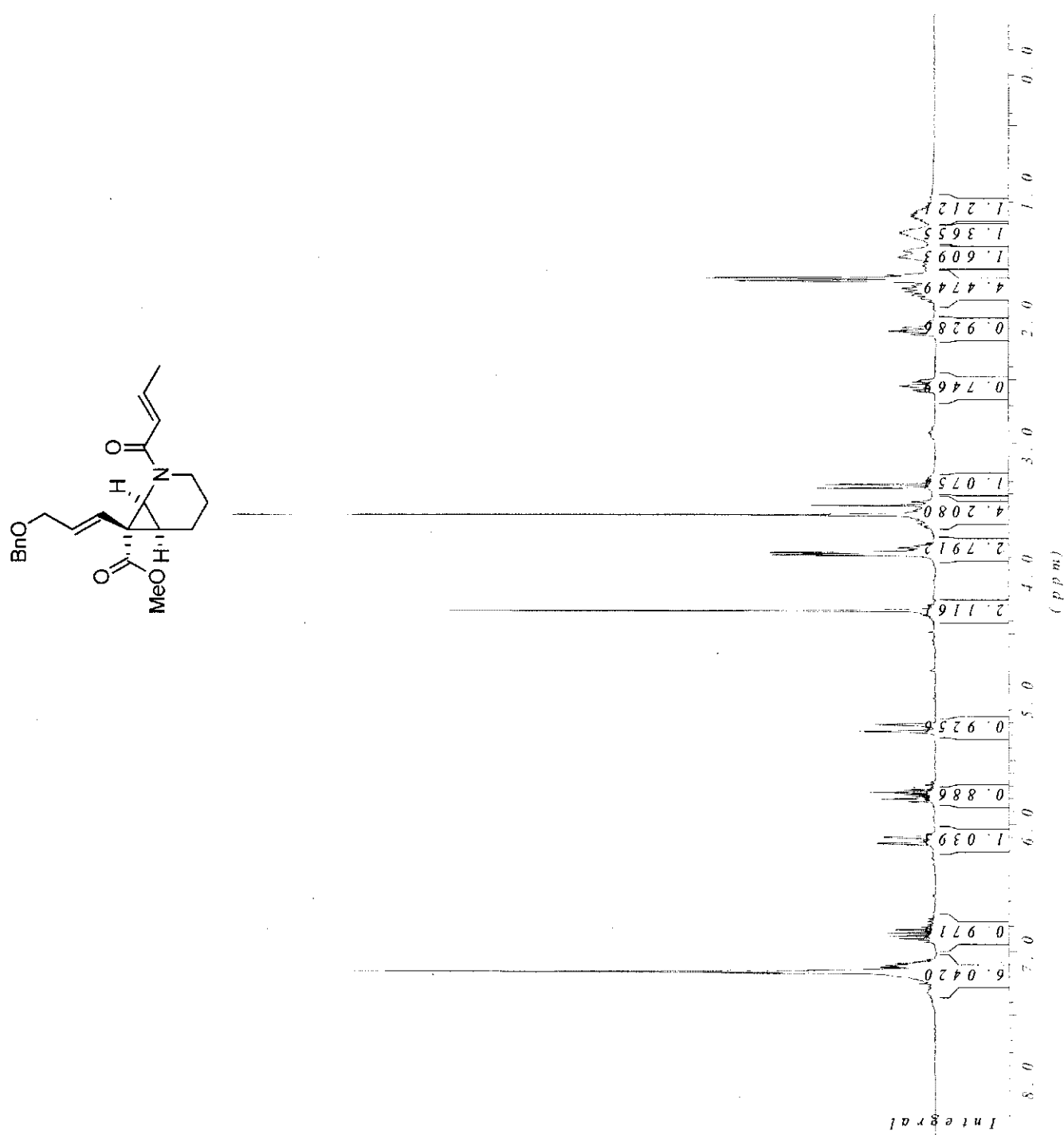
Hydroxydiazooester (2-49)



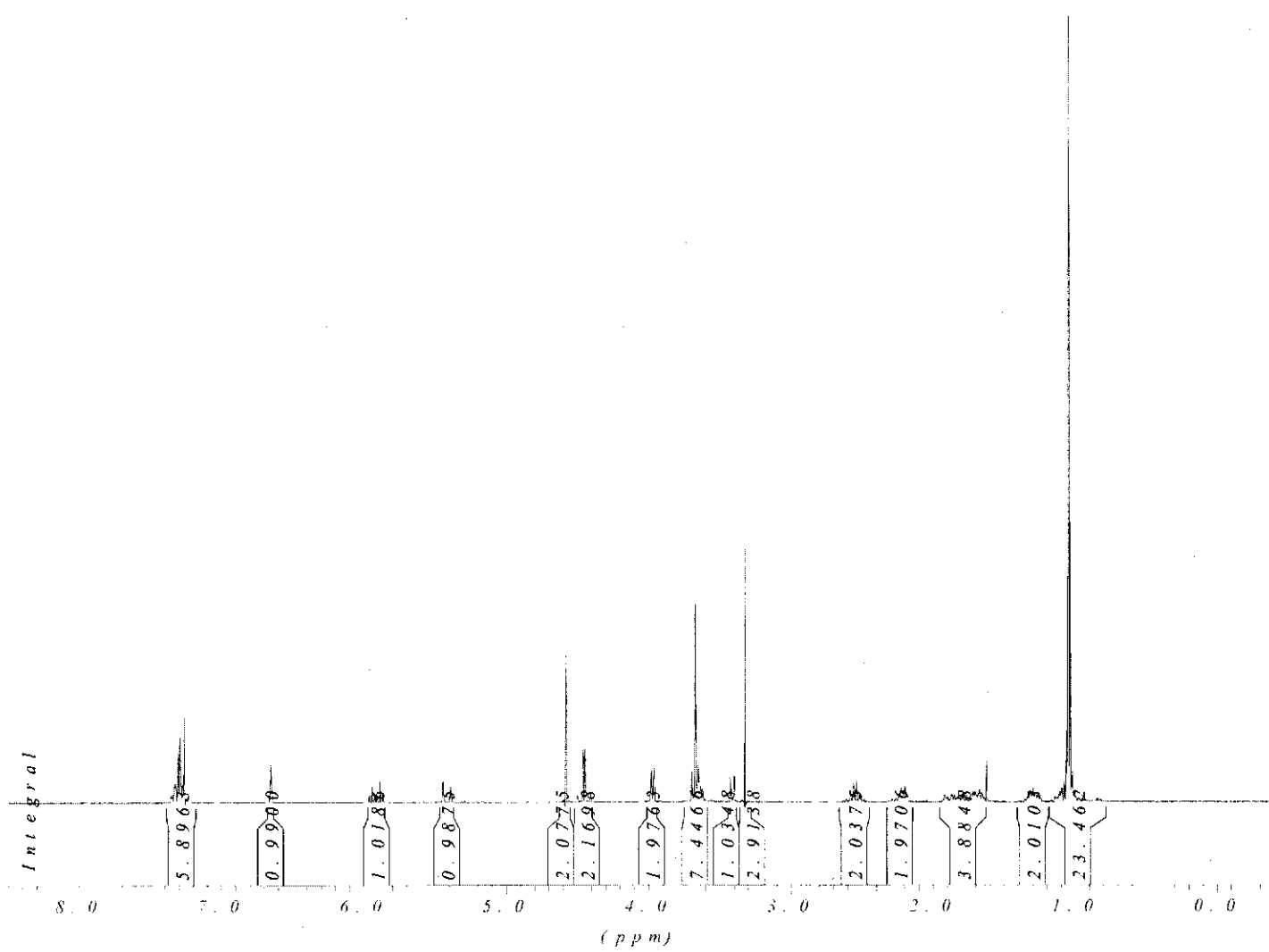
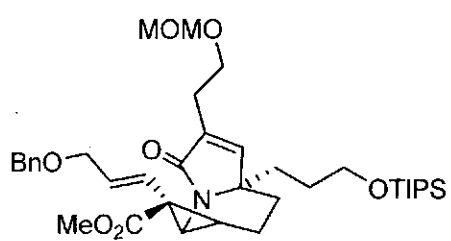
Vinyldiazoester (2-50)



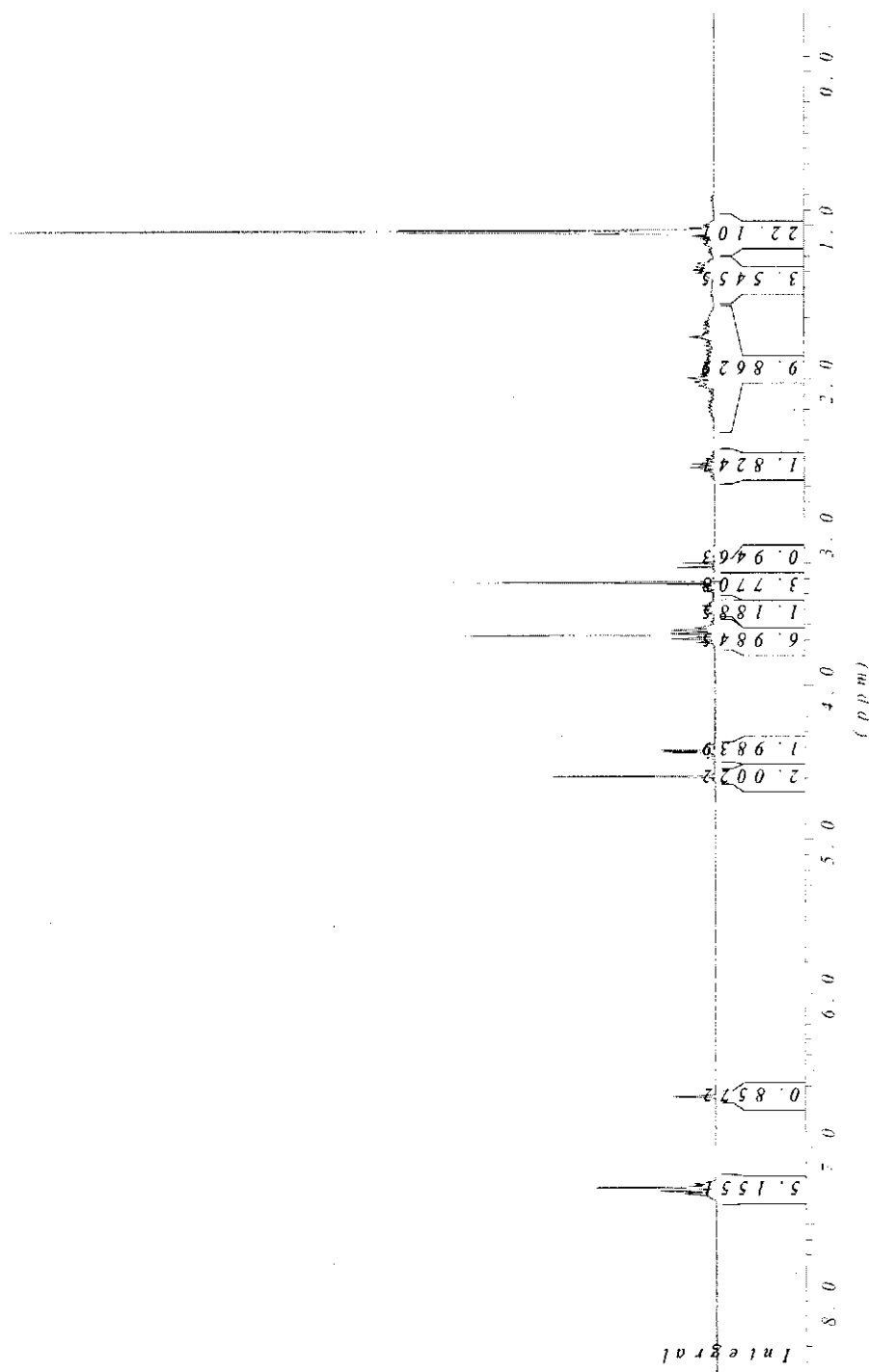
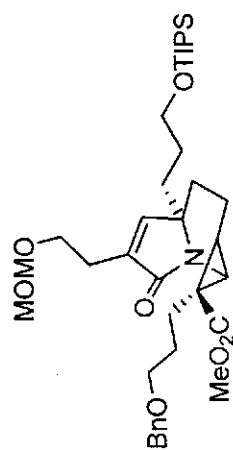
Vinylcyclopropane modèle (*rac*-2-51)



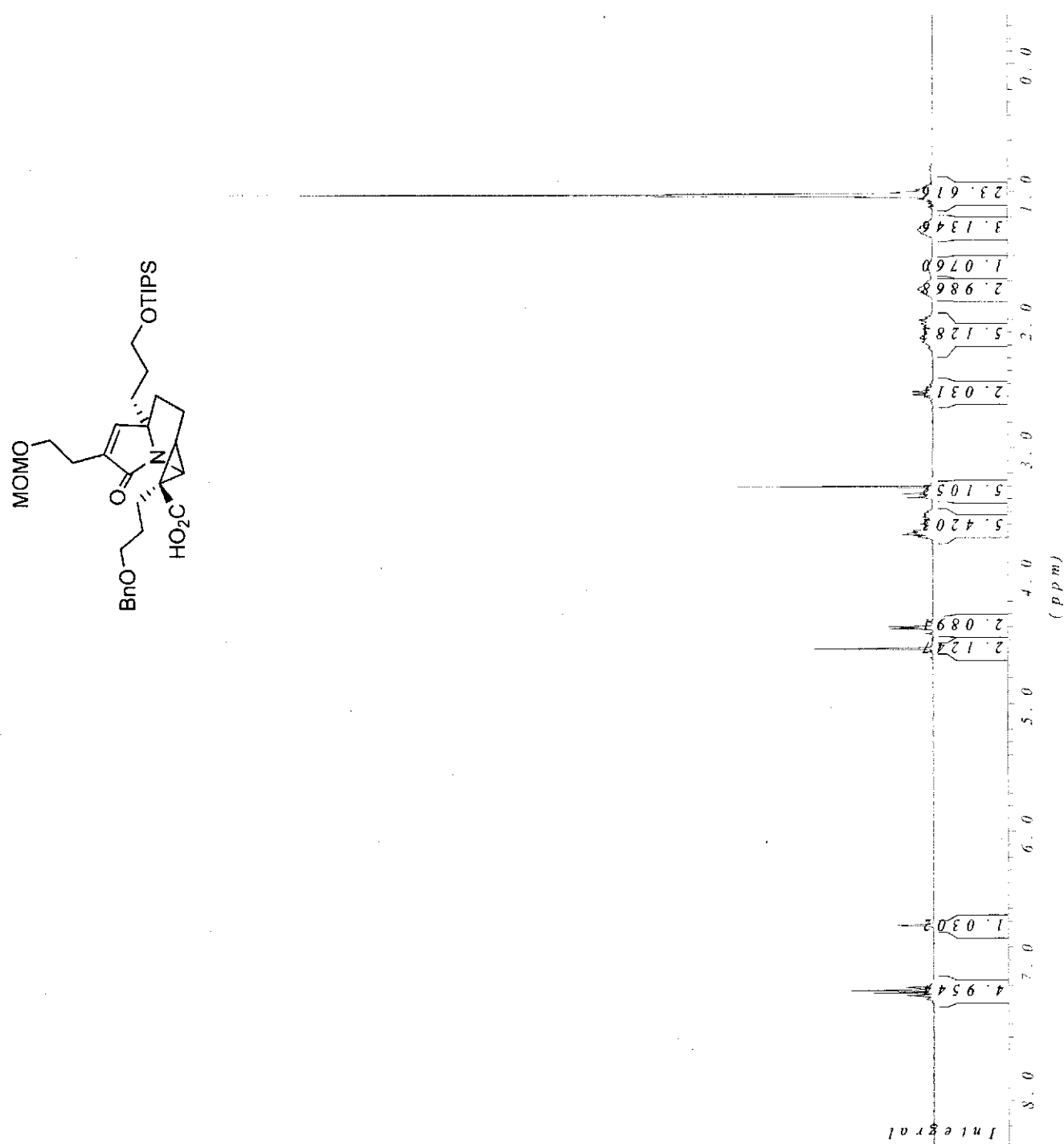
Vinylcyclopropane (2-52)



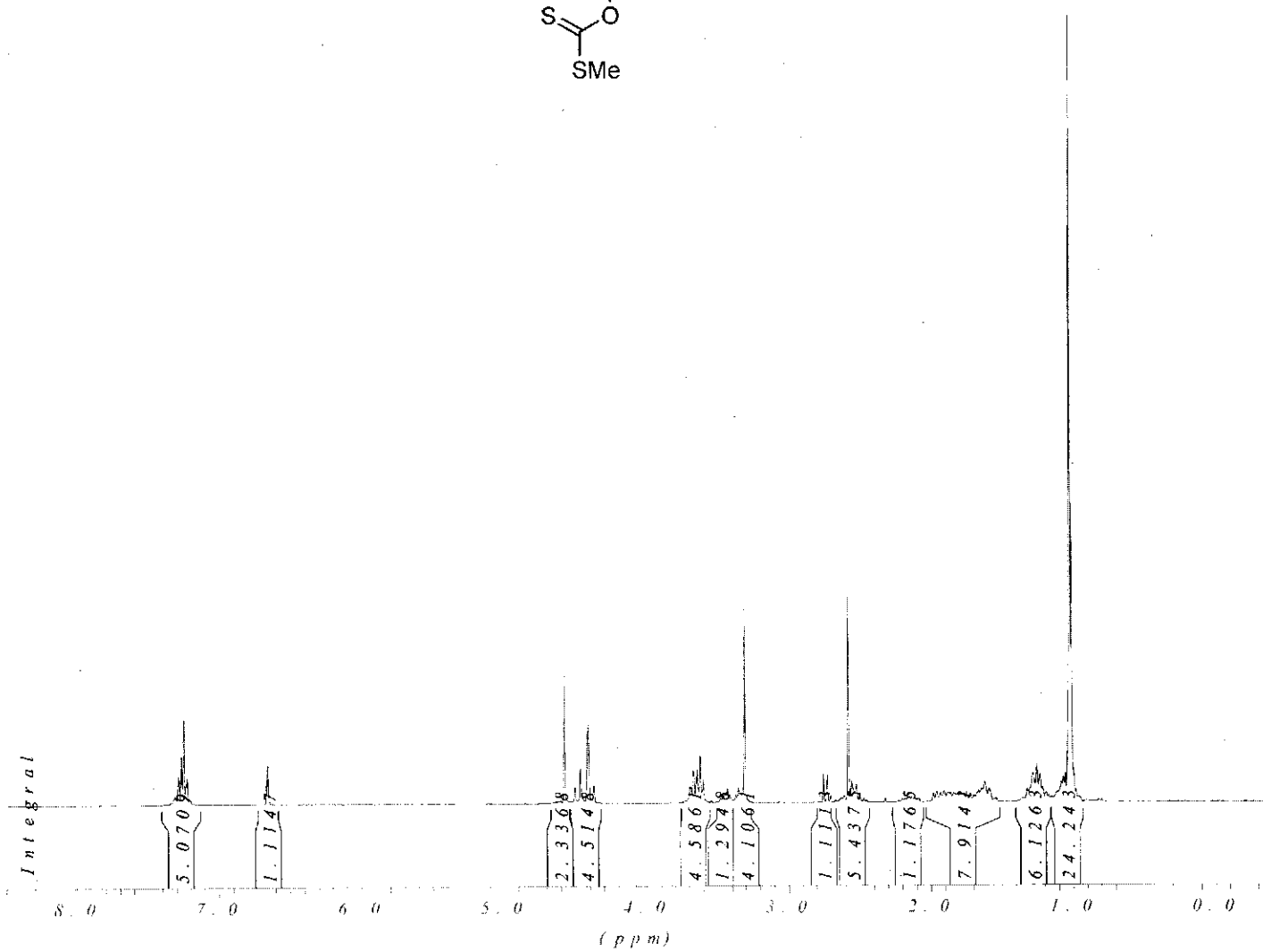
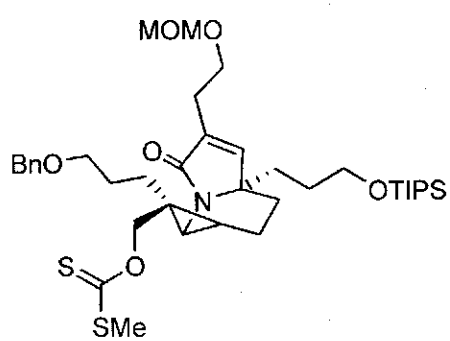
Cyclopropylester (2-53)



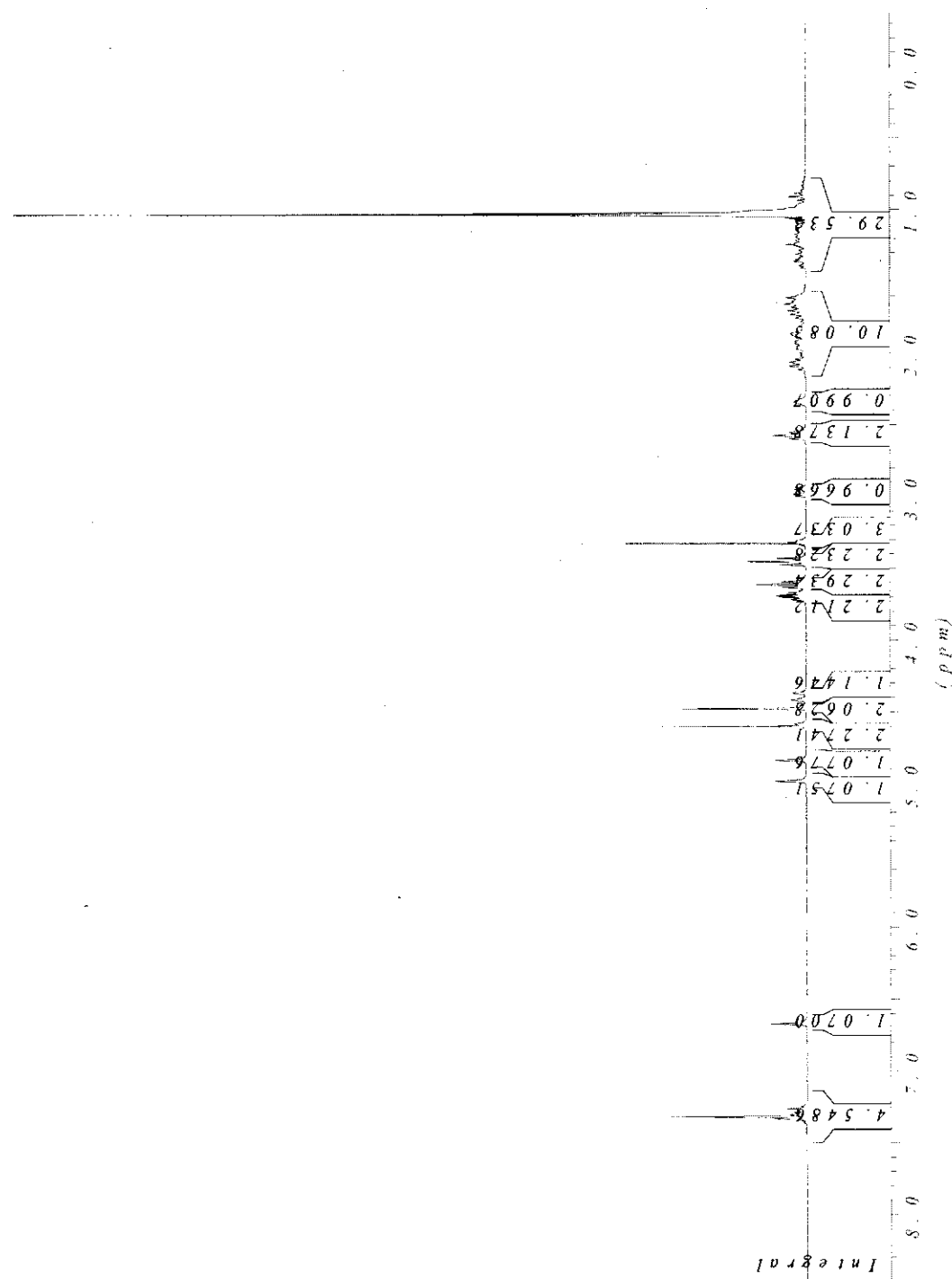
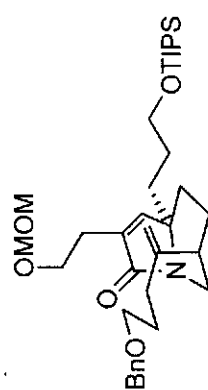
Cyclopropylacide (2-54)



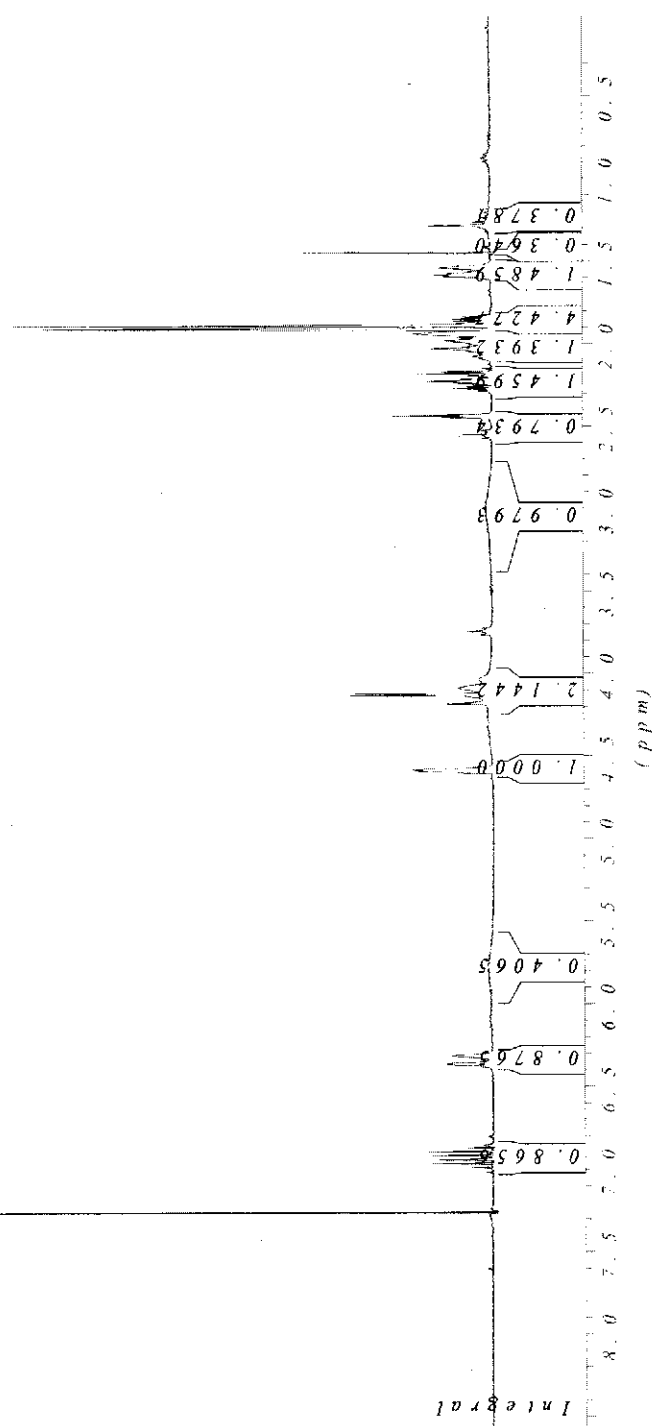
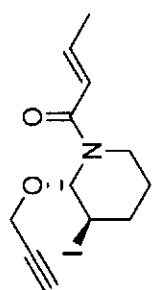
Xanthate (2-56)



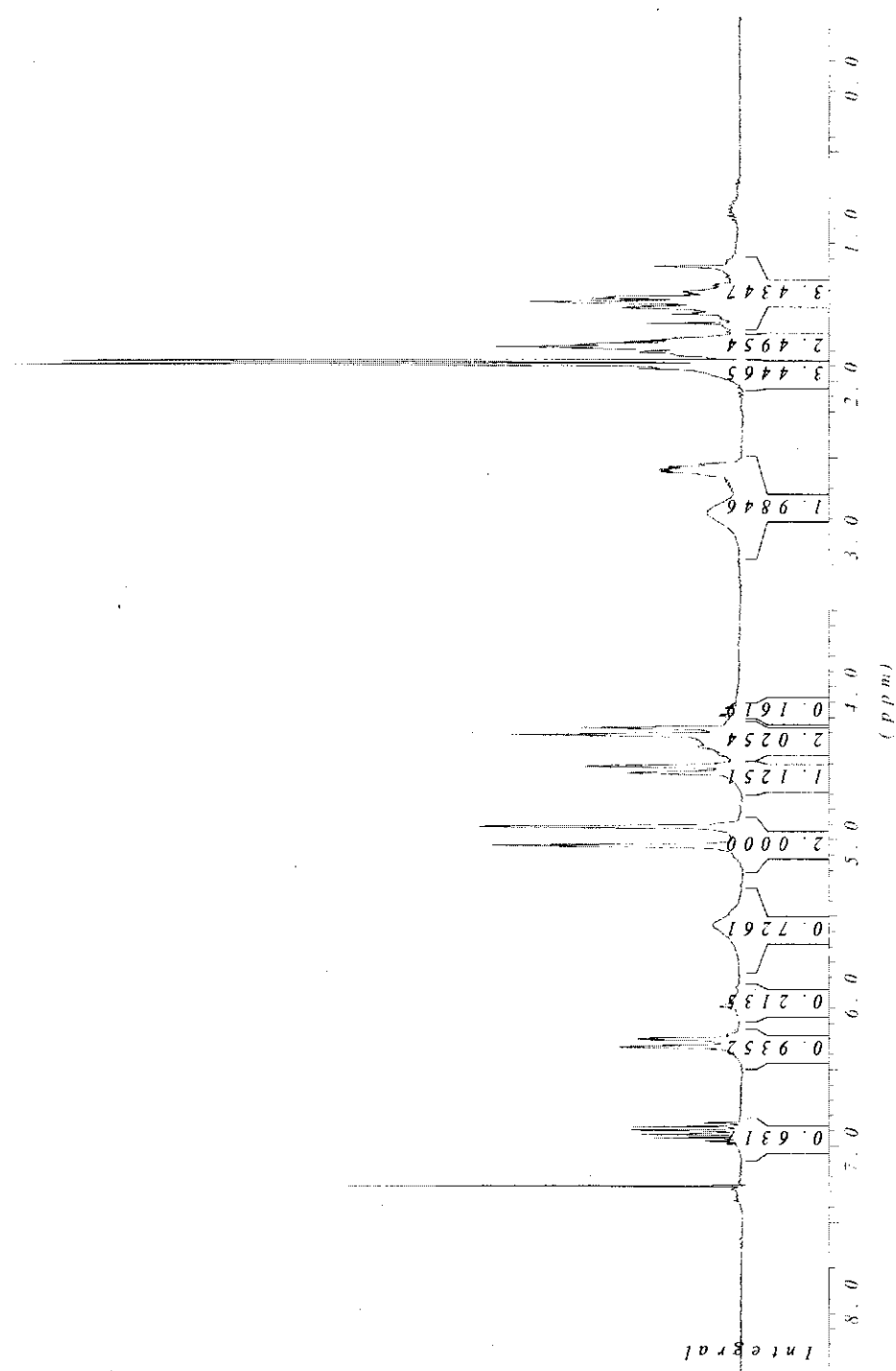
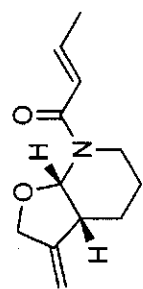
Produit fragmenté (2-5)



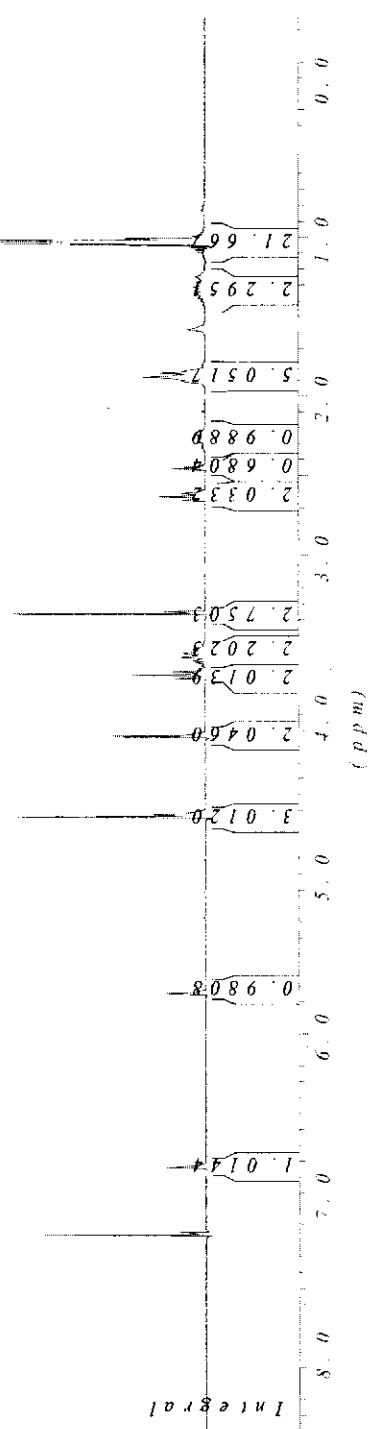
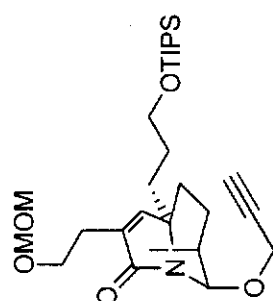
Iodohémiaminal (*rac*-2-63)



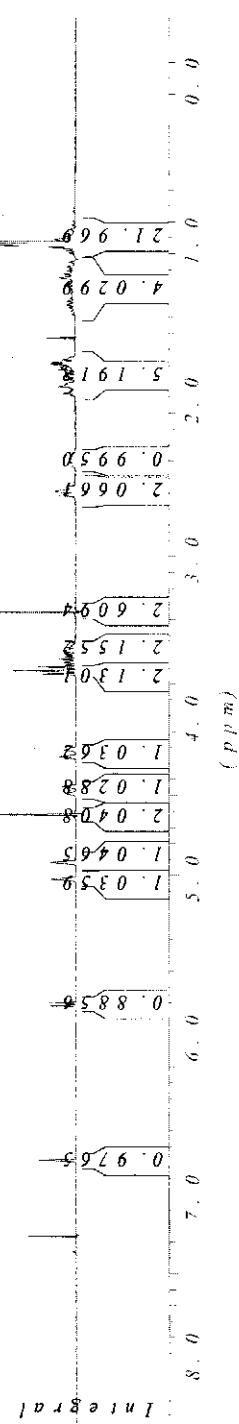
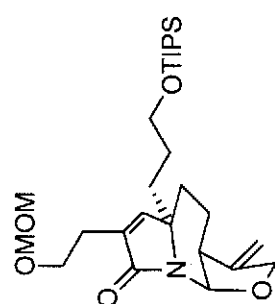
Hémiacétal cyclique (*rac*-2-64)



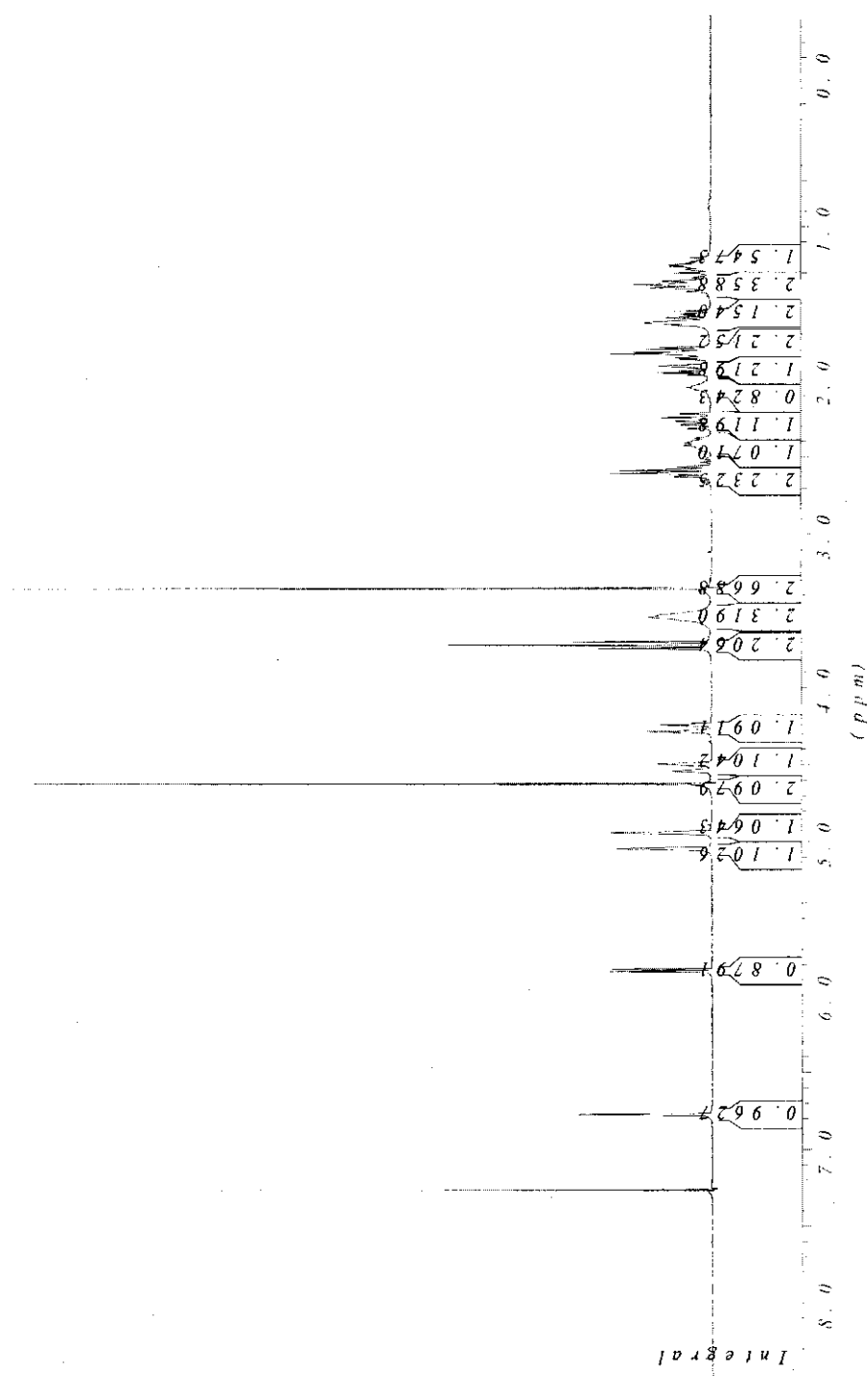
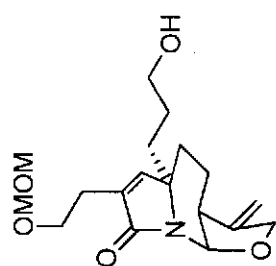
Iodohémiaminal (2-67)



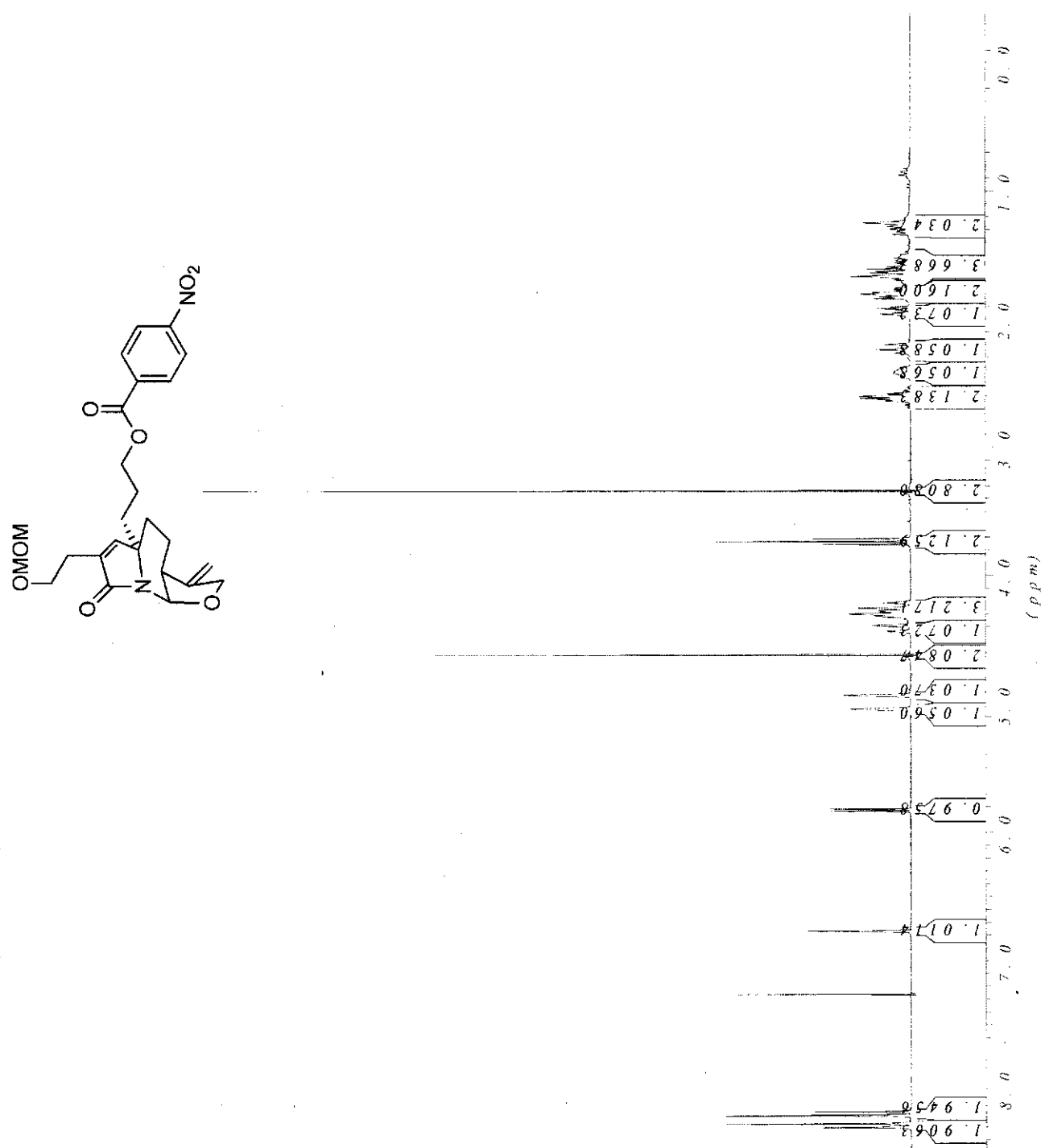
Hémiacétal cyclique (2-74)



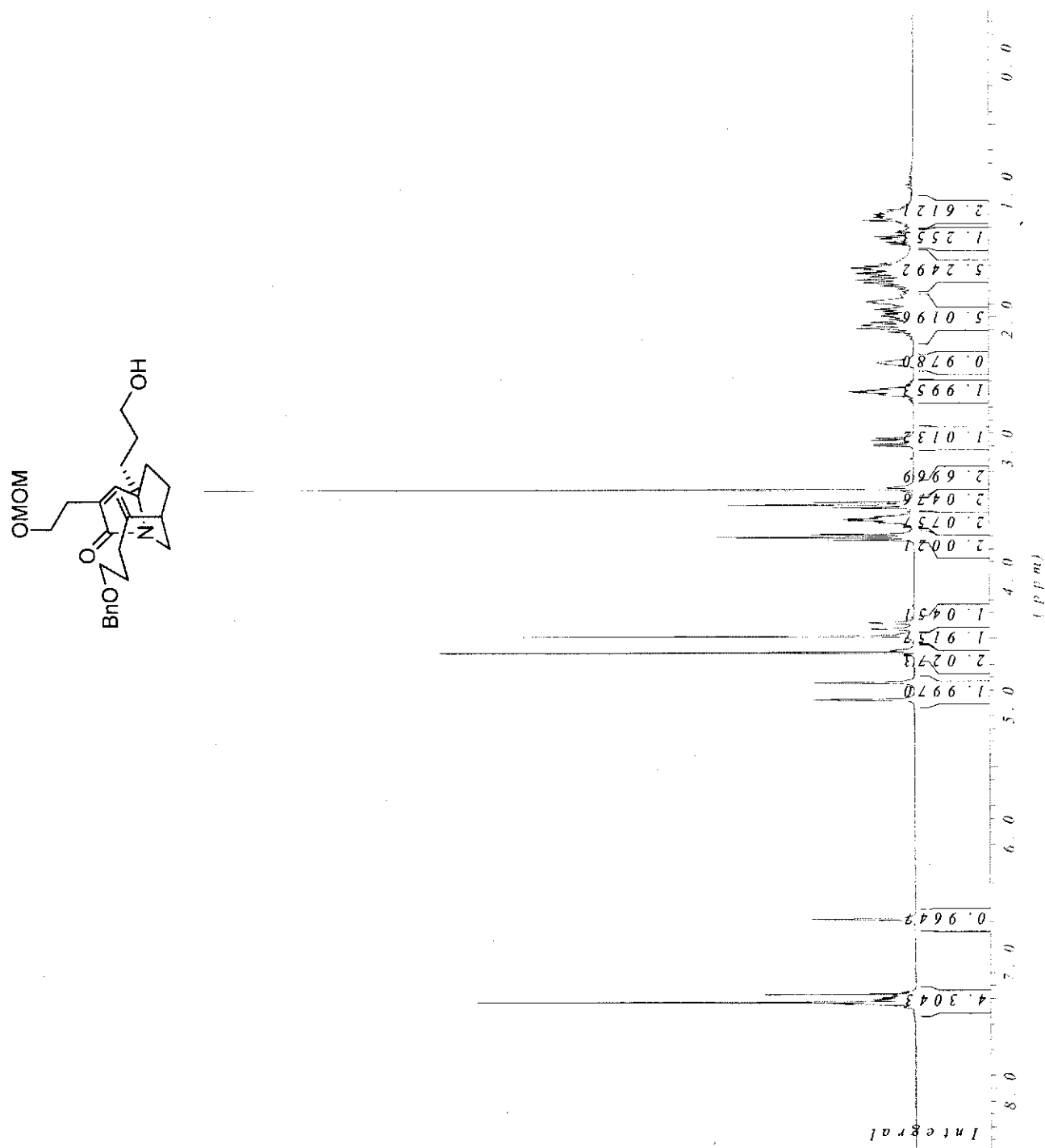
Alcool (2-75)



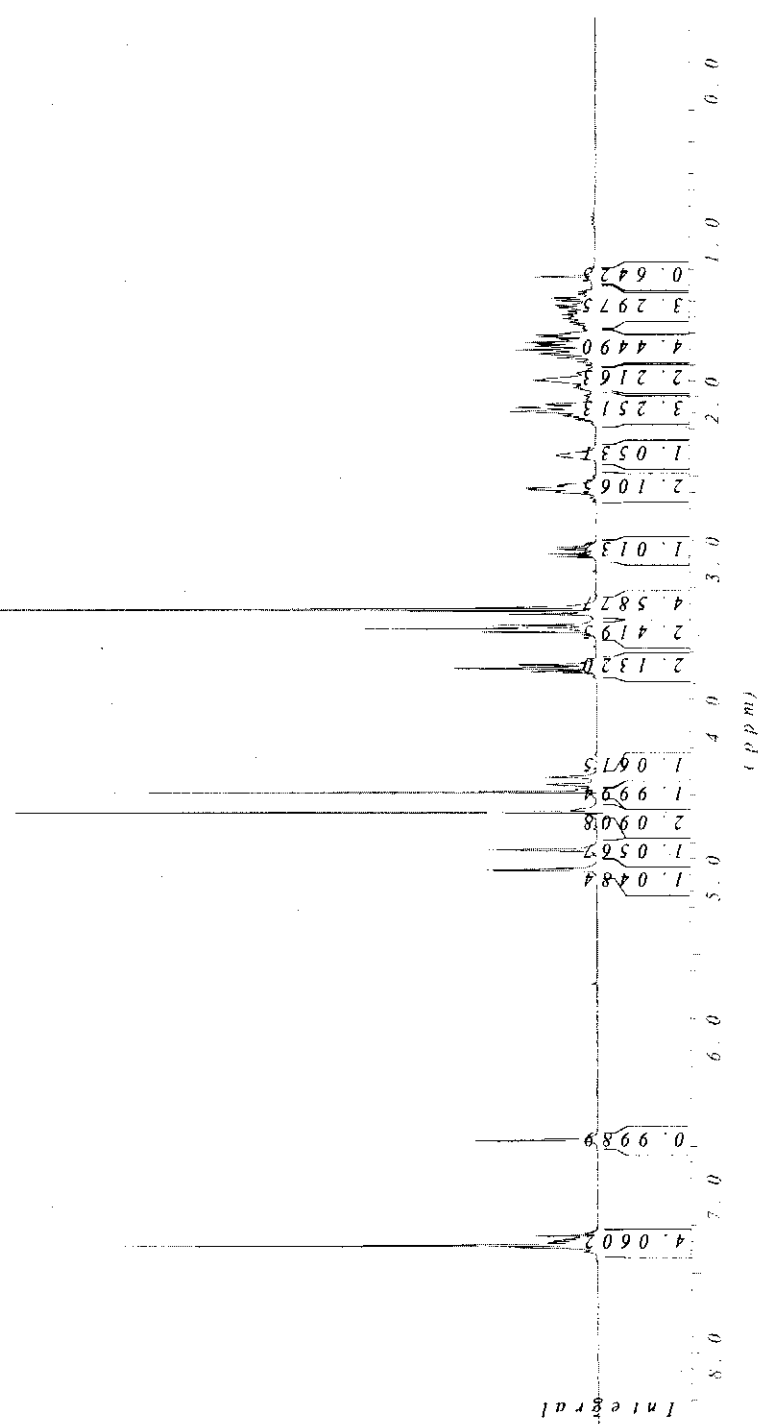
Ester *p*-nitrobenzoïque (2-73)



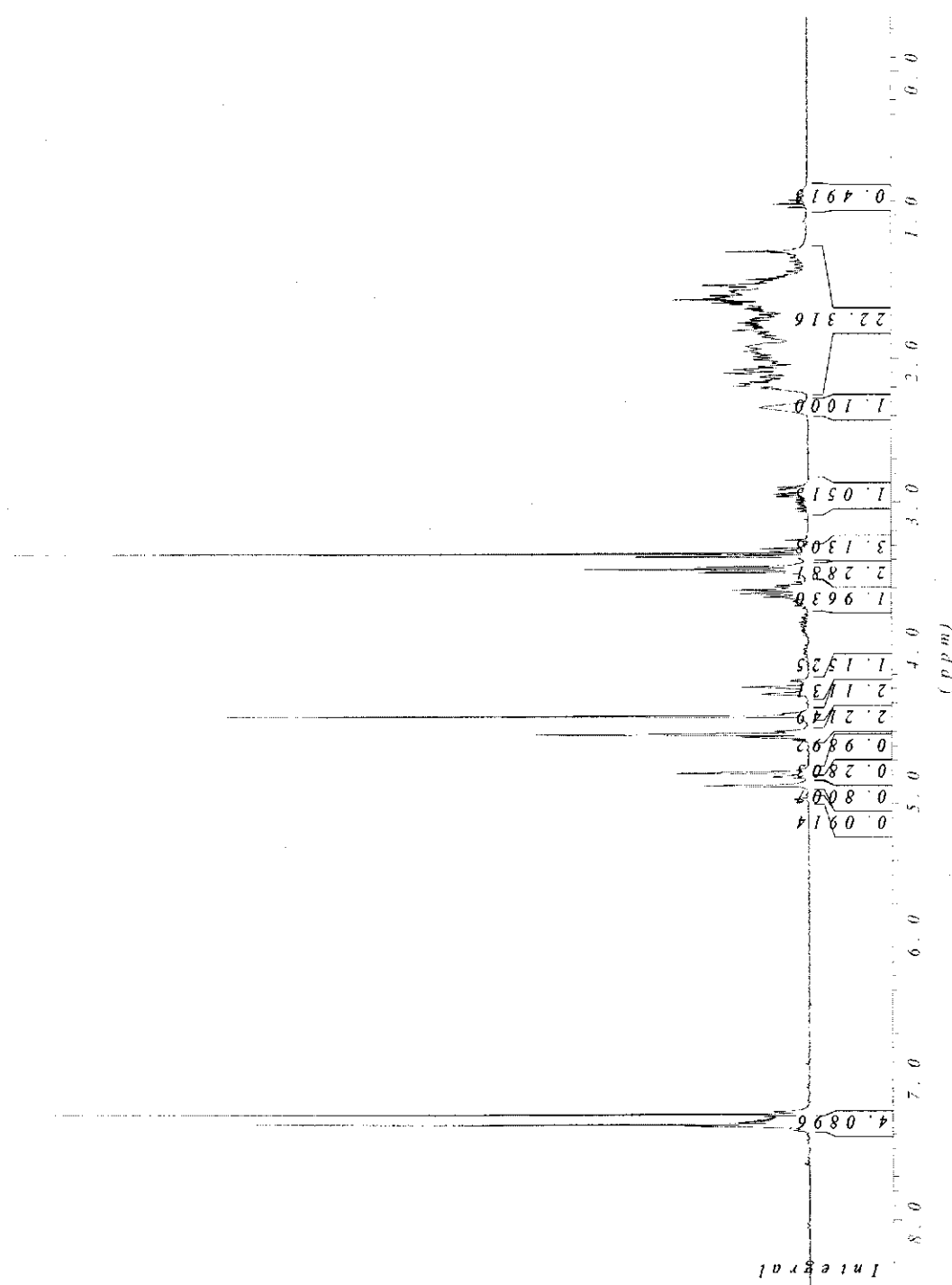
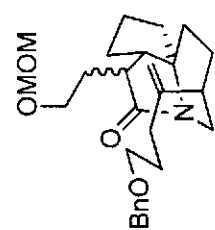
Alcool (3-29)



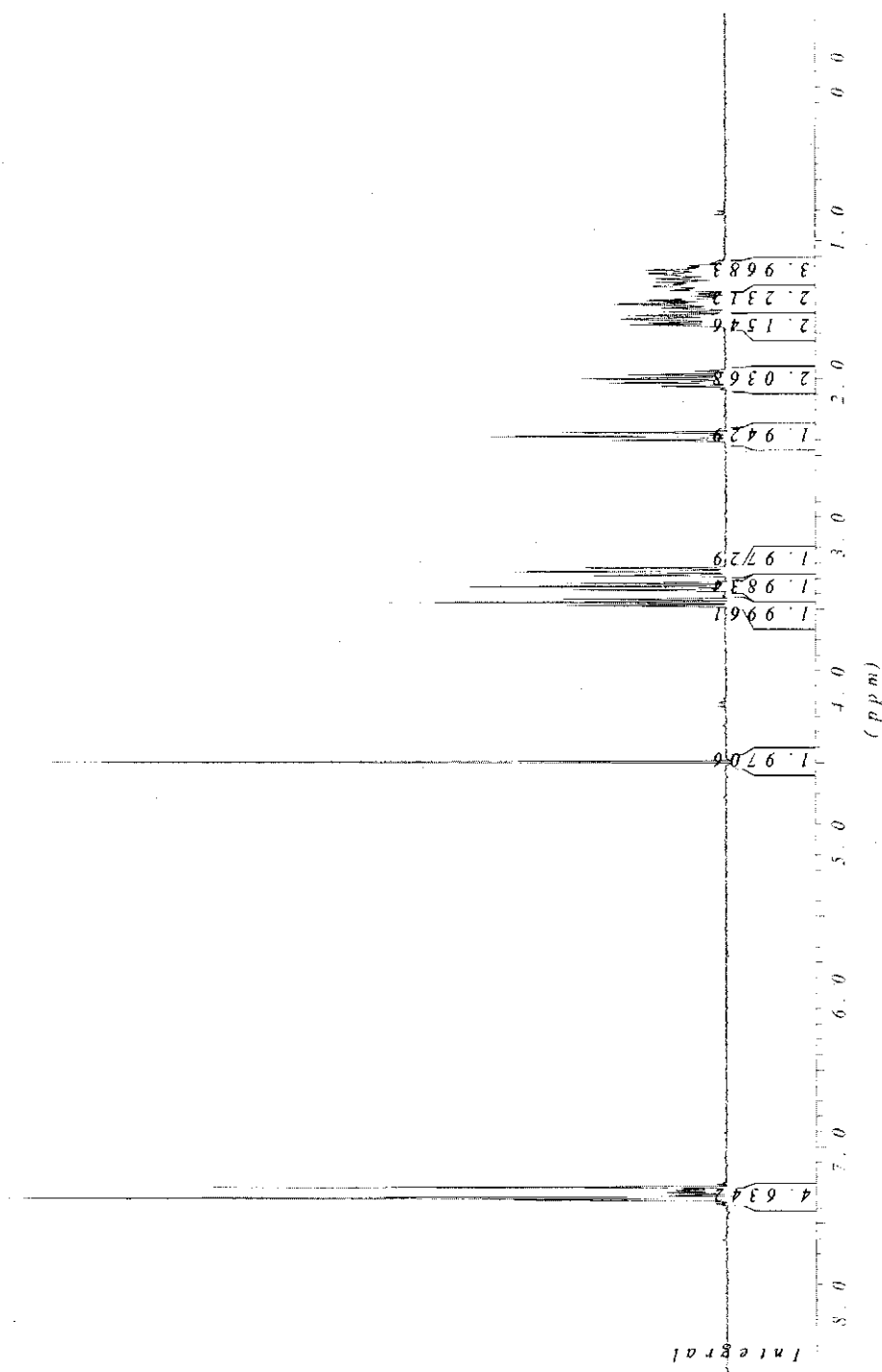
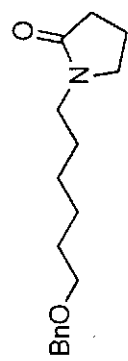
Chemical structure of compound 10: A bicyclic enone derivative. It features a benzoyloxymethyl group (BnOCH₂CH₂-) at the 2-position, a 3-methoxymethyl group (OMOMCH₂CH₂-) at the 3-position, and a 3-bromopropyl group (-CH₂CH₂CH₂Br) at the 4-position.



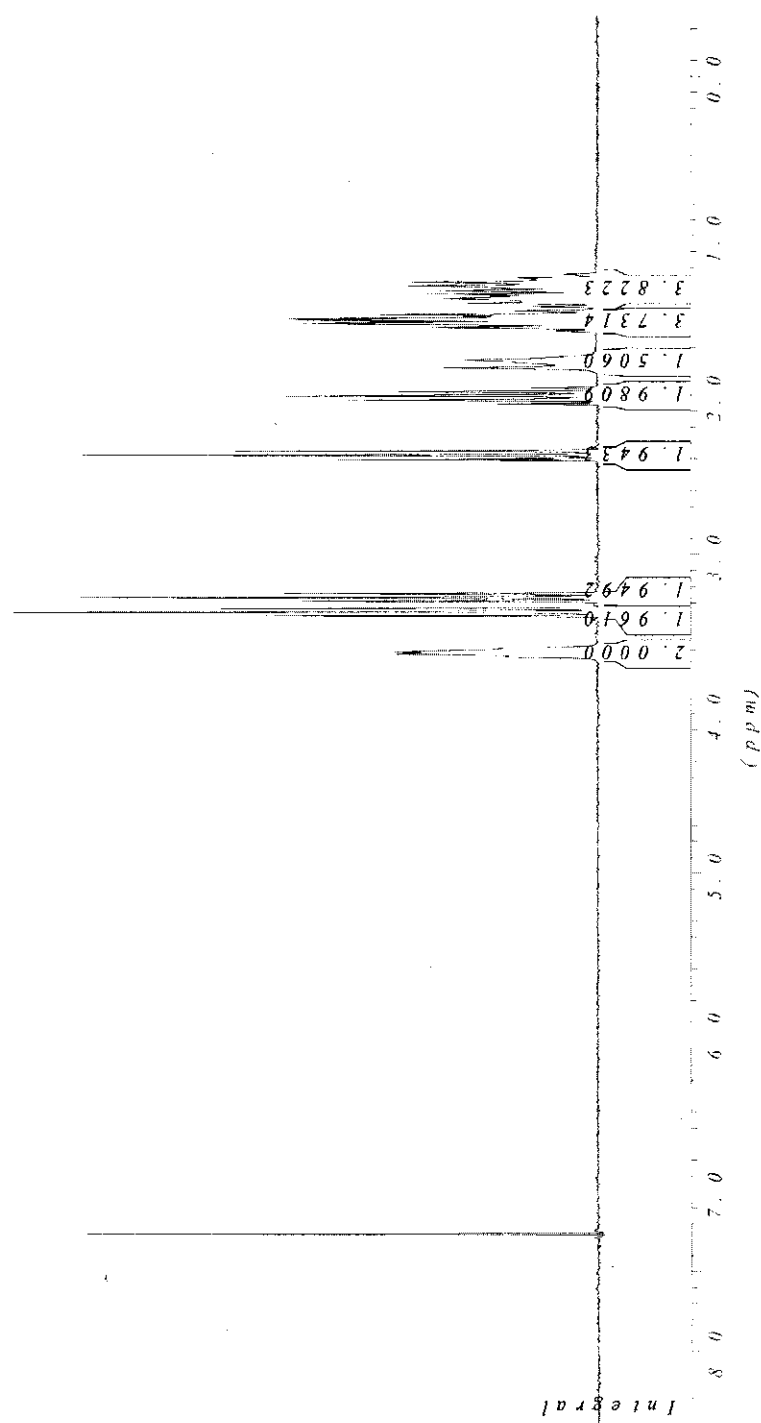
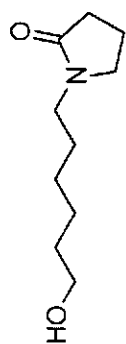
Produit monocyclisé (3-31)



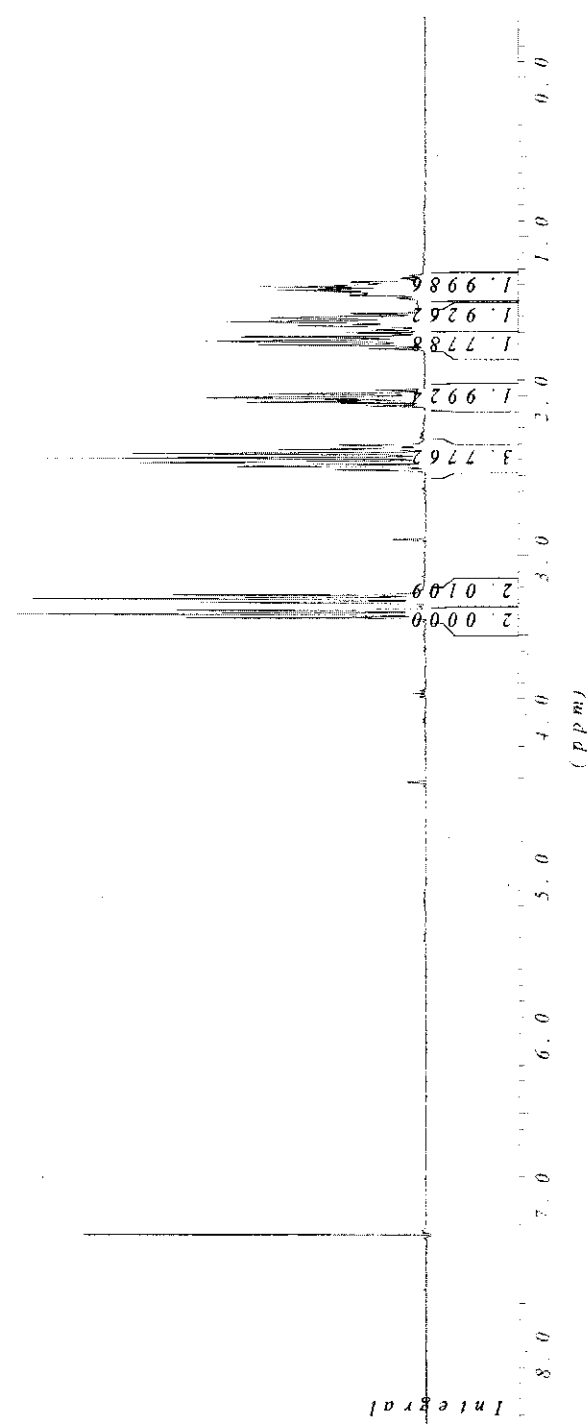
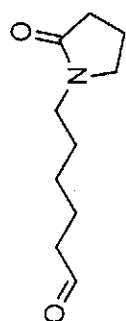
1-(6-(Benzyloxy)hexyl)pyrrolidin-2-one (3-46)



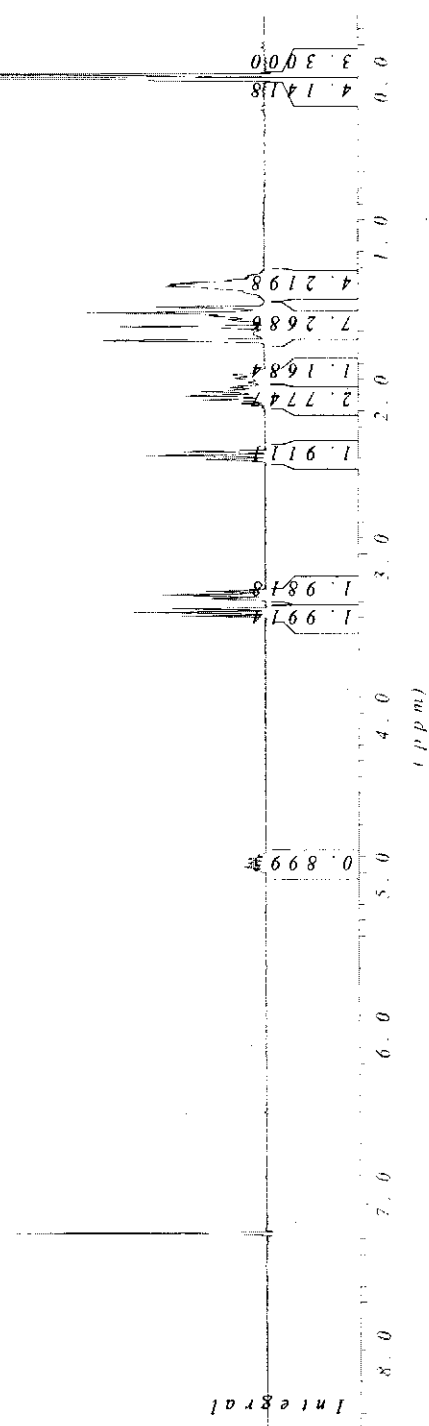
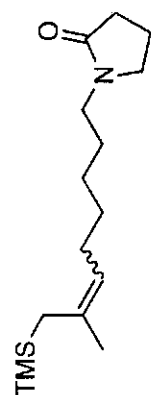
1-(6-Hydroxyhexyl)pyrrolidin-2-one (3-47)



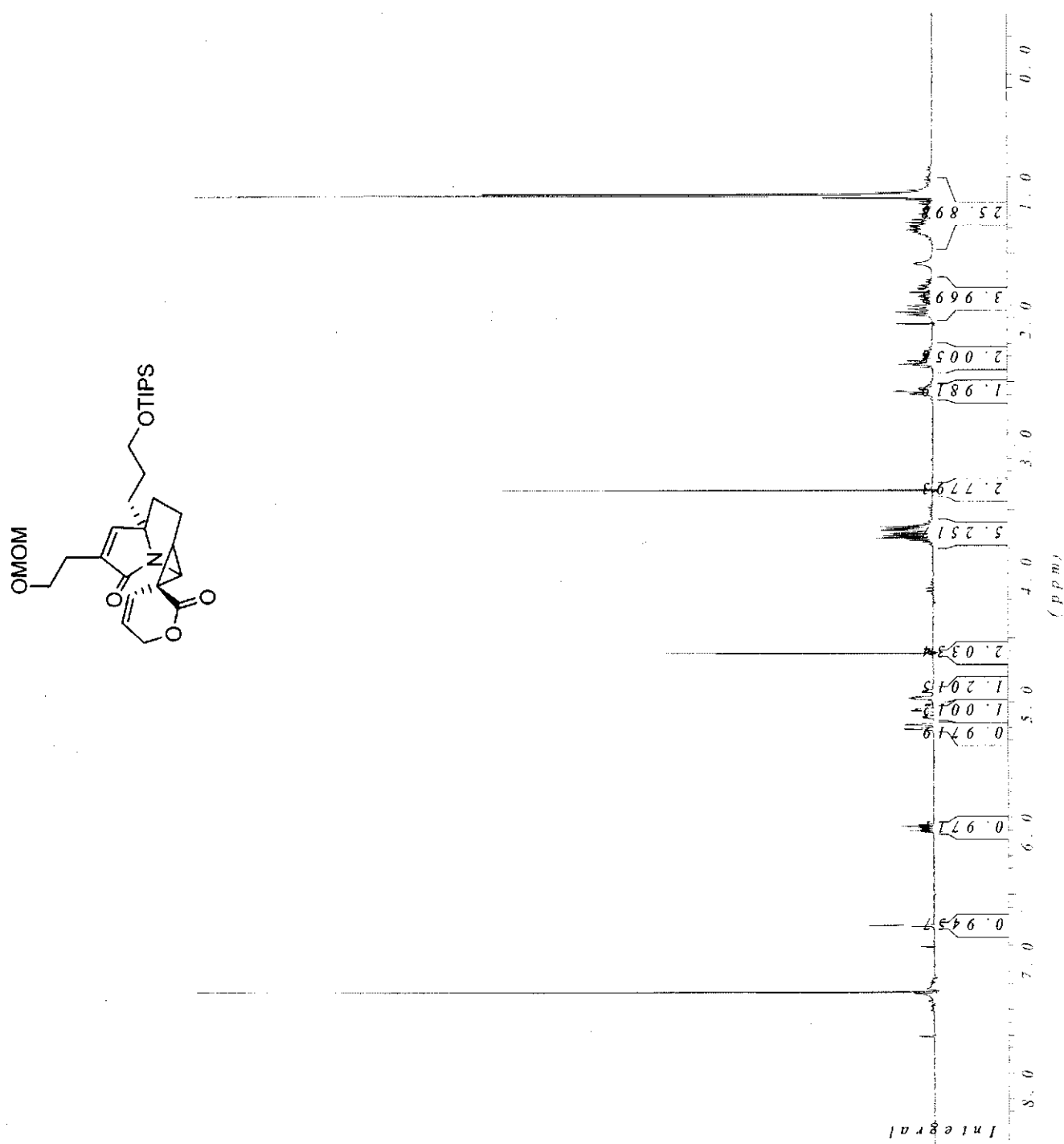
6-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)hexanal (3-48)



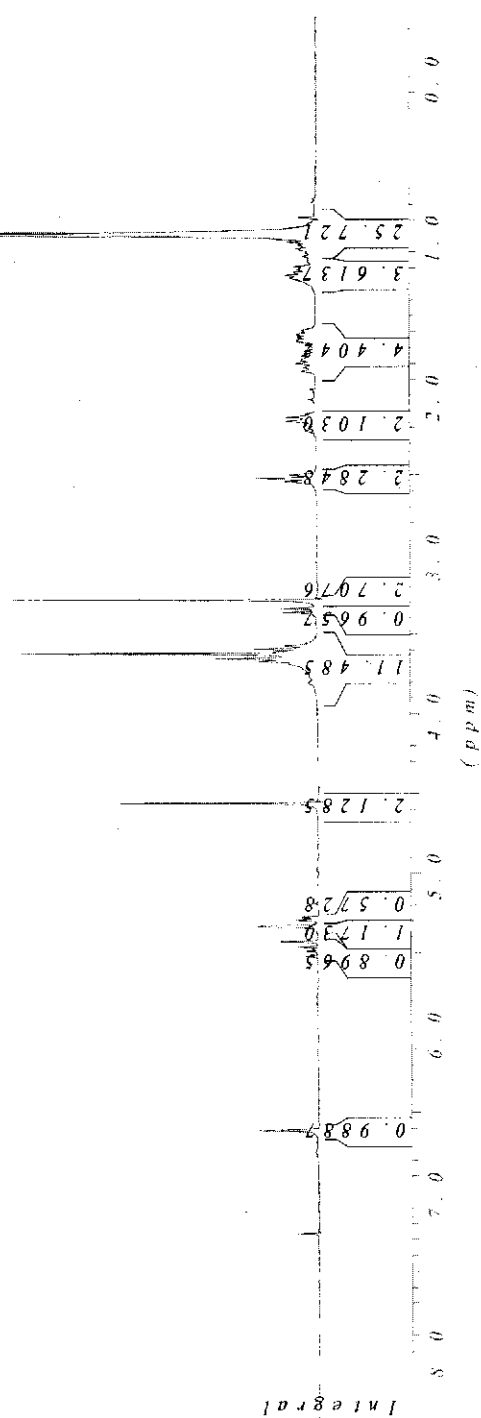
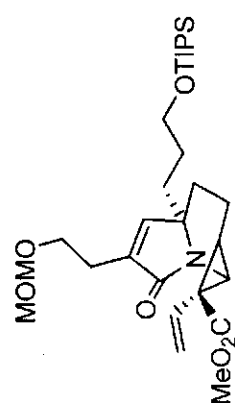
1-(7-Méthyl-8-(triméthylsilyl)oct-6-ényl)pyrrolidin-2-one (3-49)



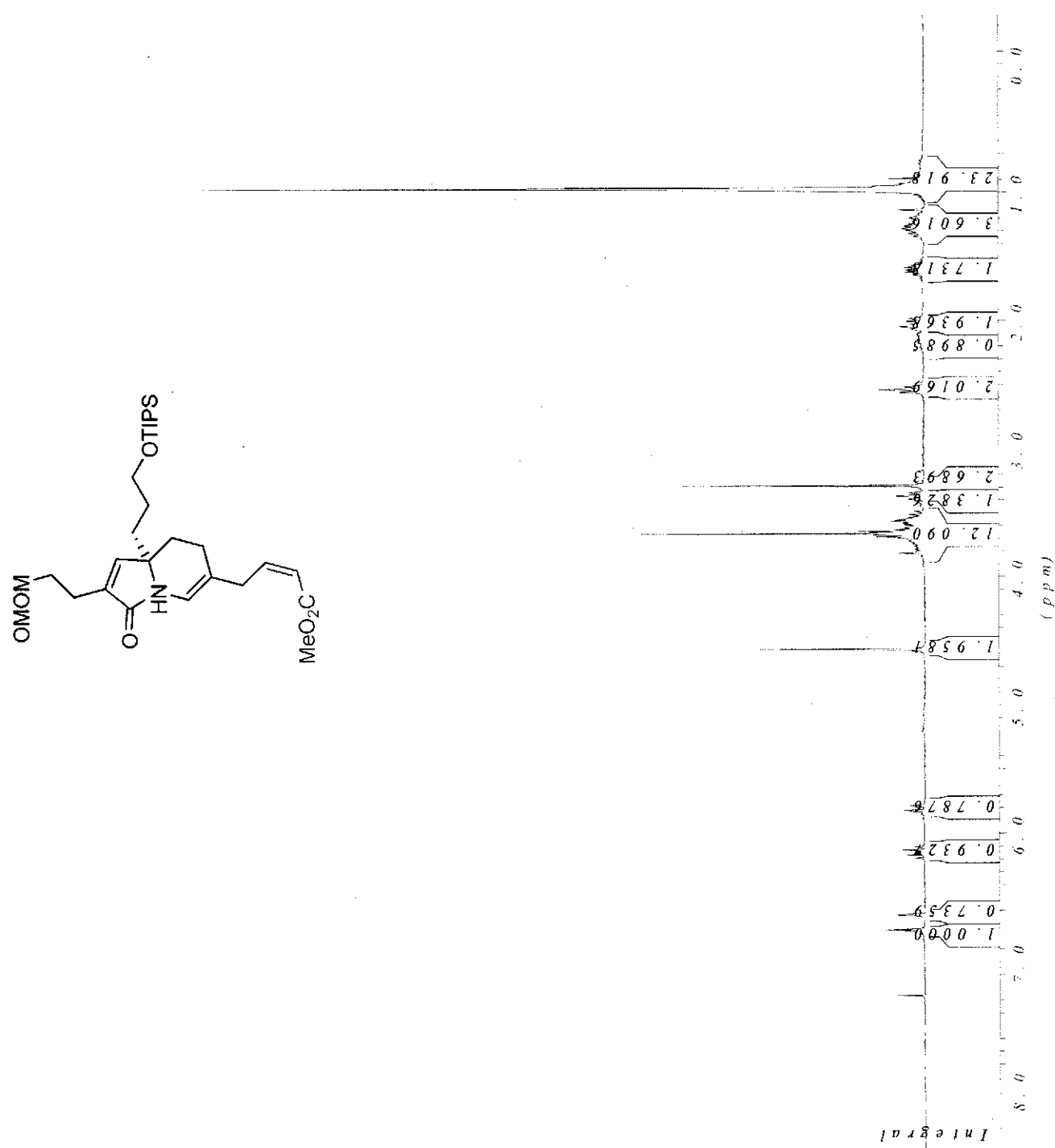
Cyclopropane (3-73)



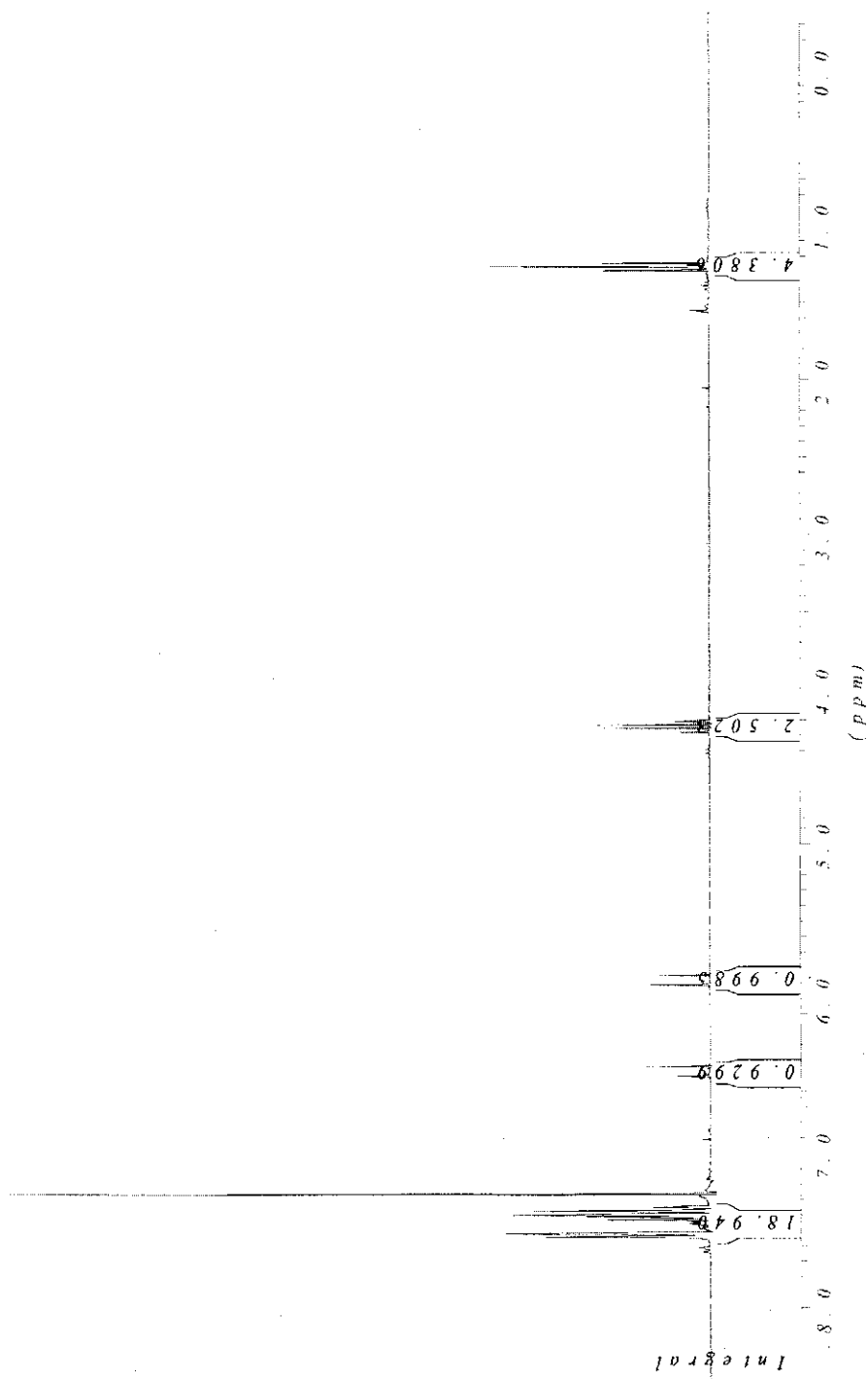
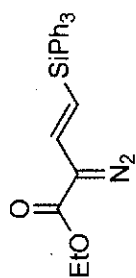
Vinylcyclopropane (3-77)



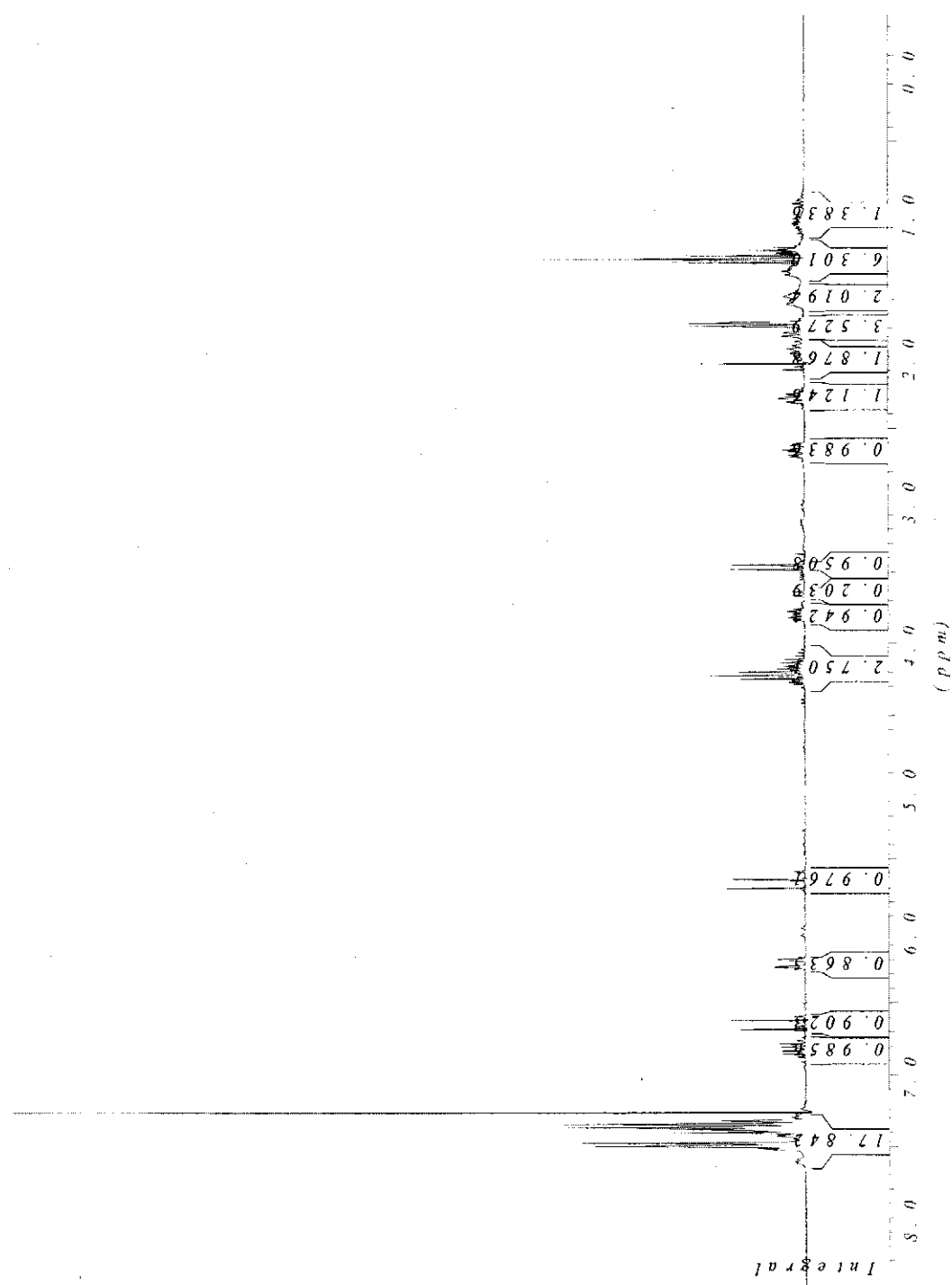
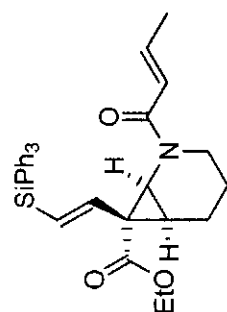
Produit d'addition vinylogue (3-78)



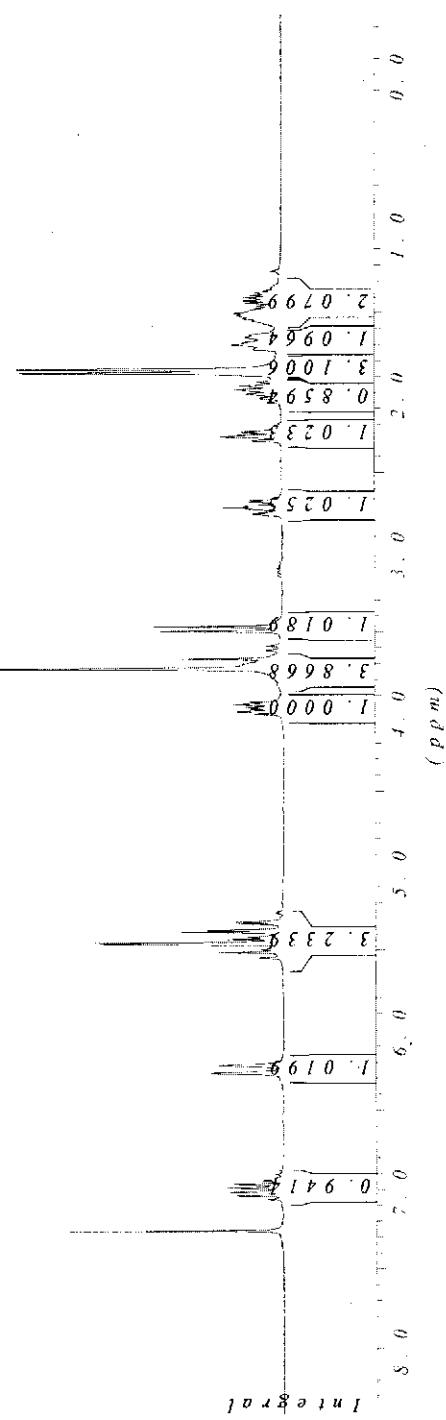
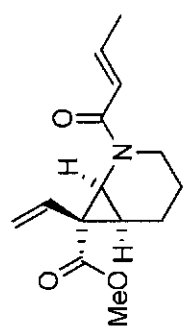
Diazovinylsilane (3-83)



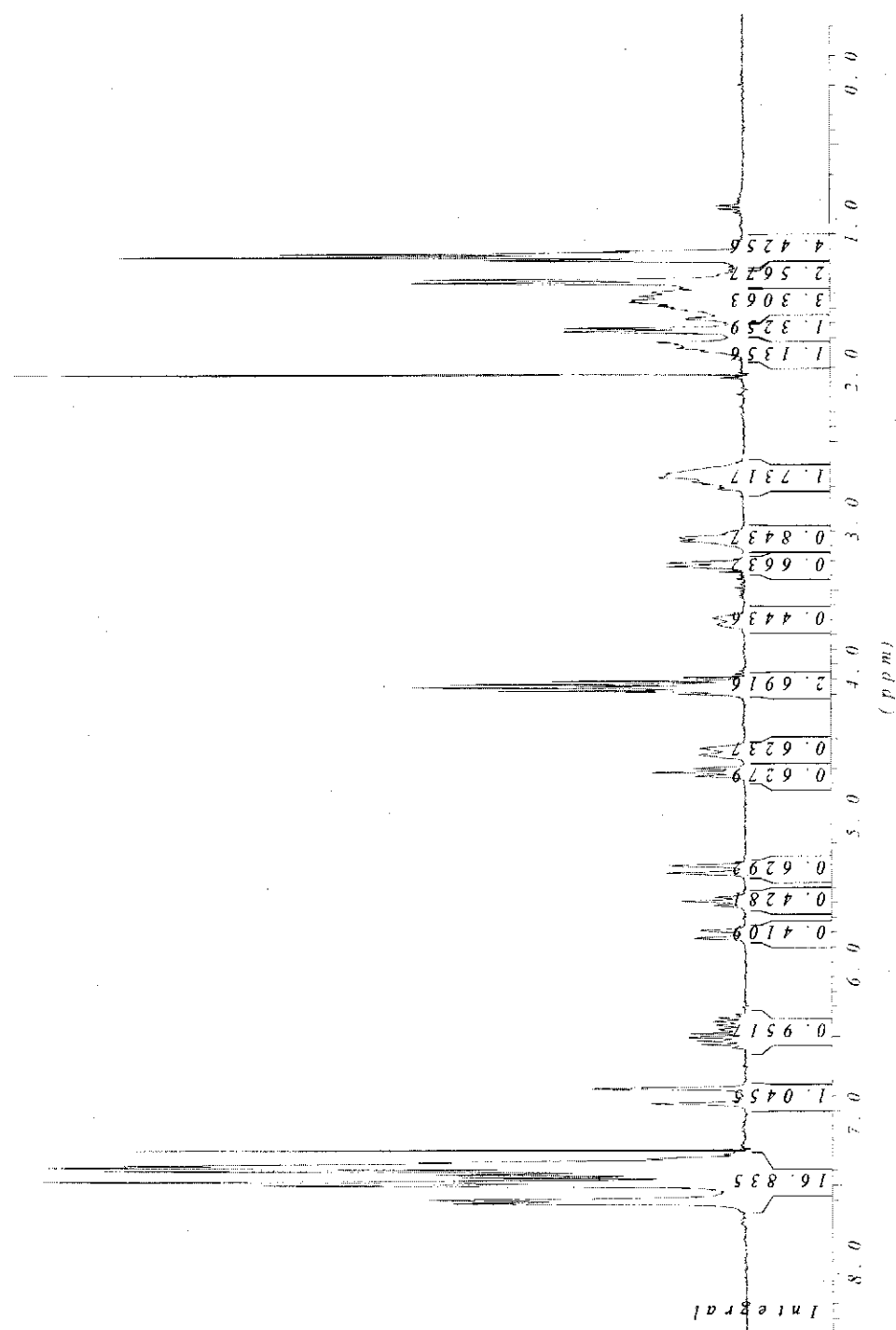
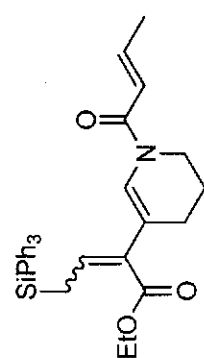
Vinylcyclopropane (*rac*-3-84)



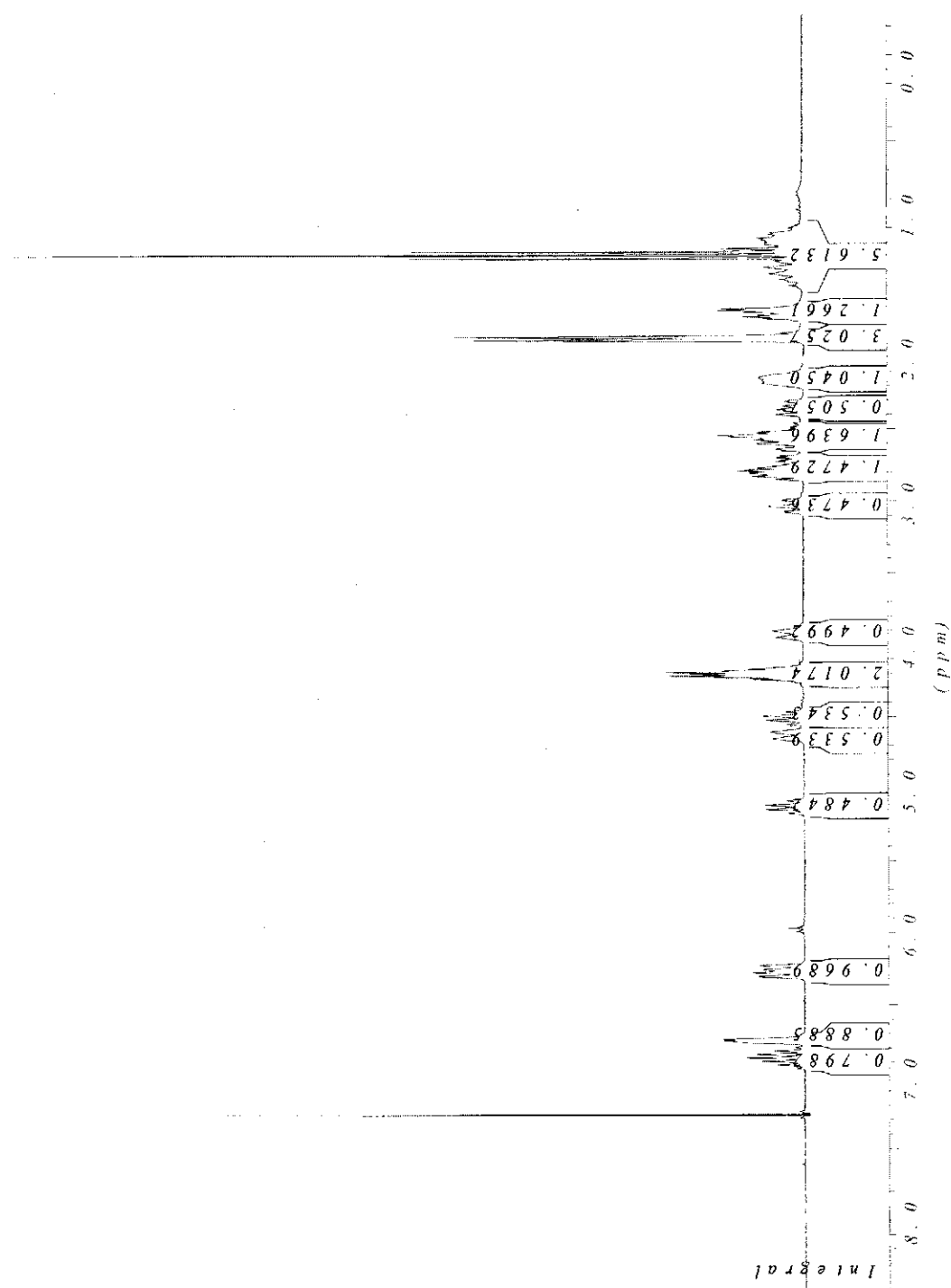
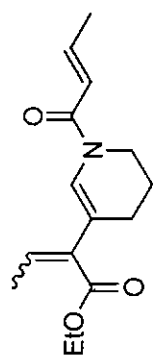
Vinylcyclopropane (*rac*-3-85)



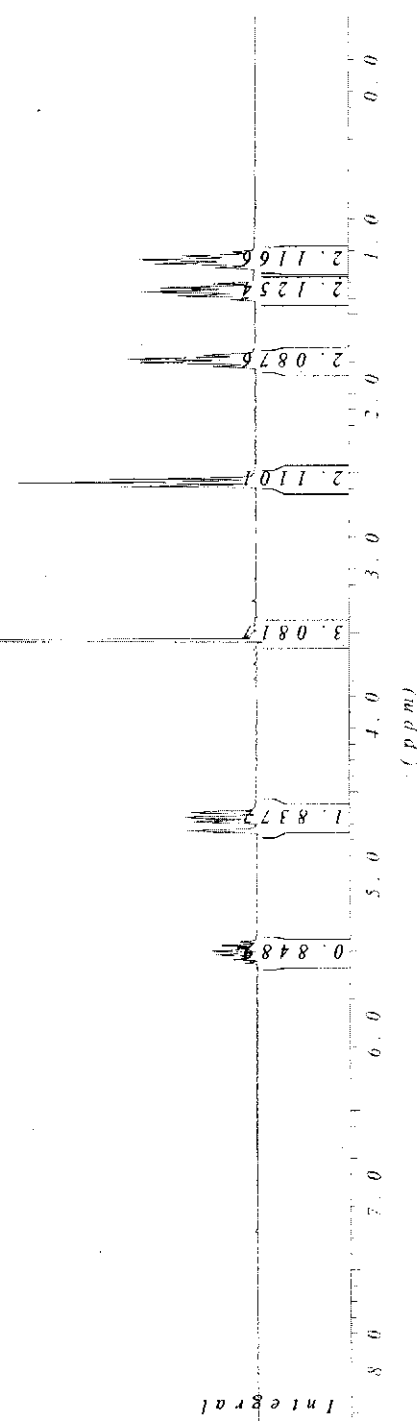
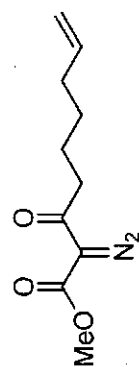
Énamide (3-86)



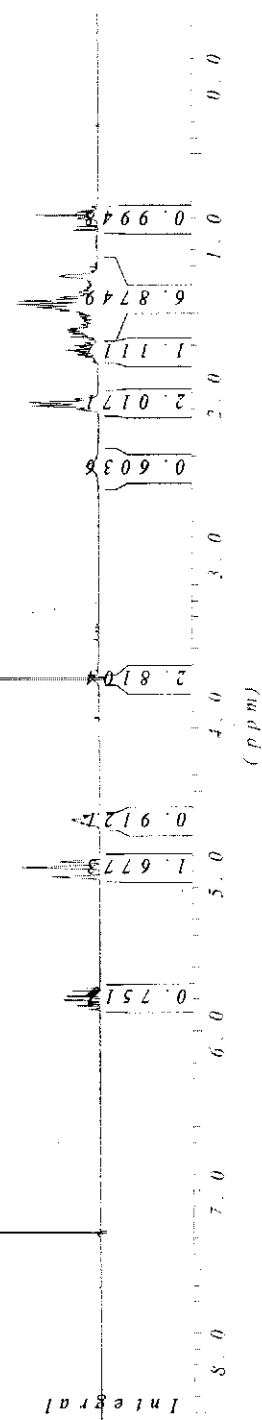
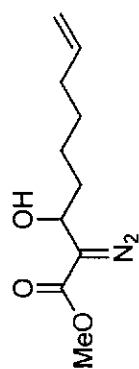
Énamide (3-89)



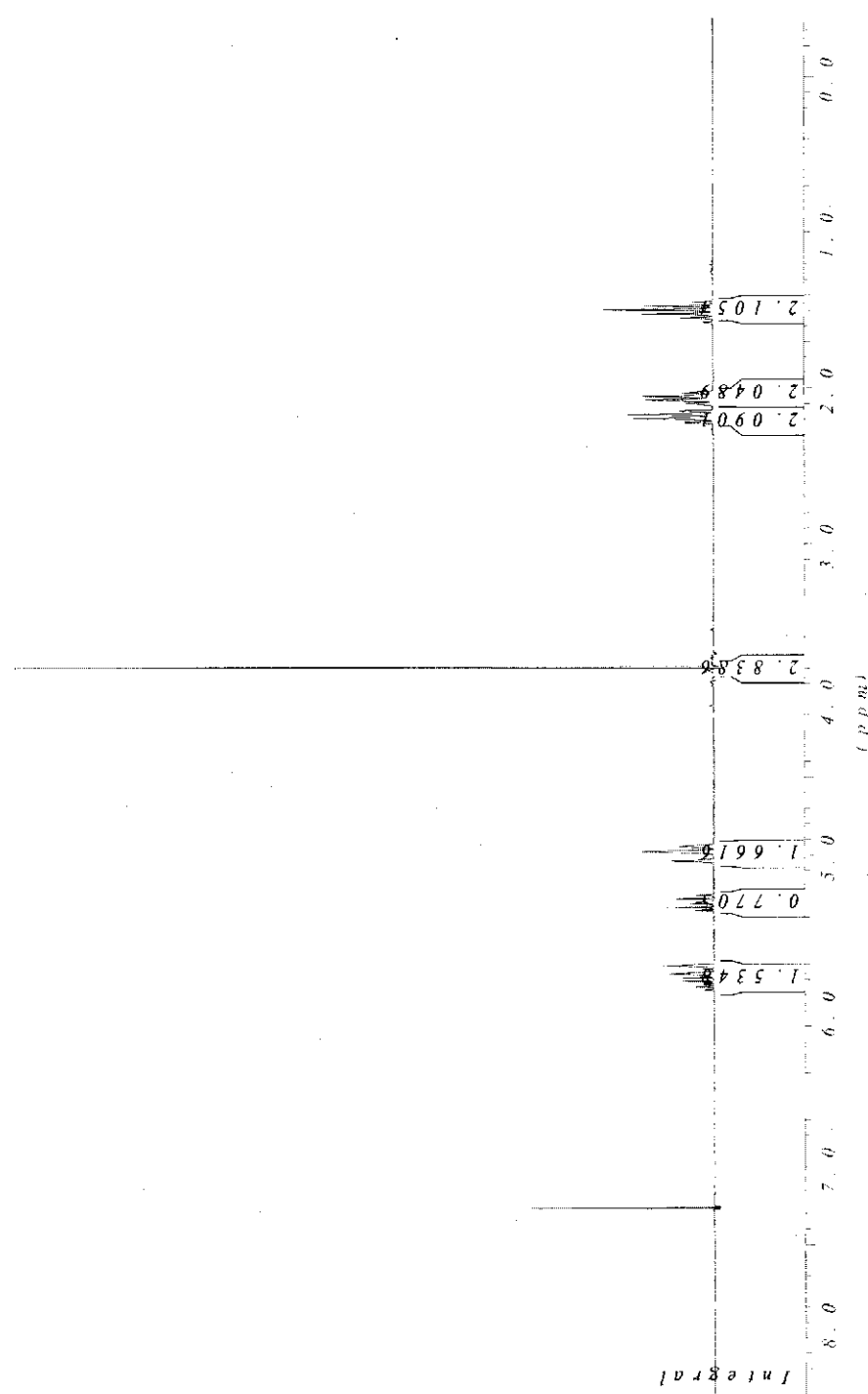
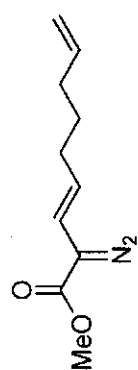
2-Diazo-3-oxonon-8-énoate de méthyle (3-91)



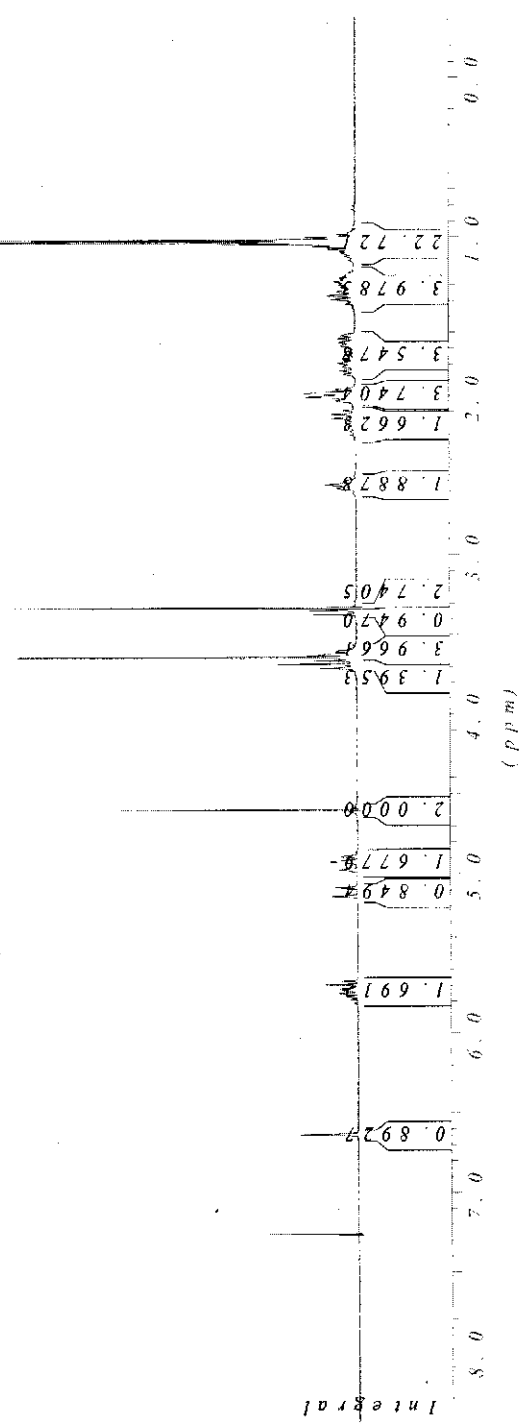
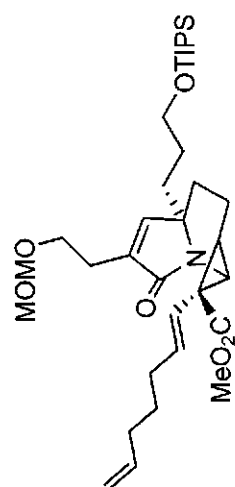
2-Diazo-3-hydroxynon-8-énoate de méthyle (3-92)



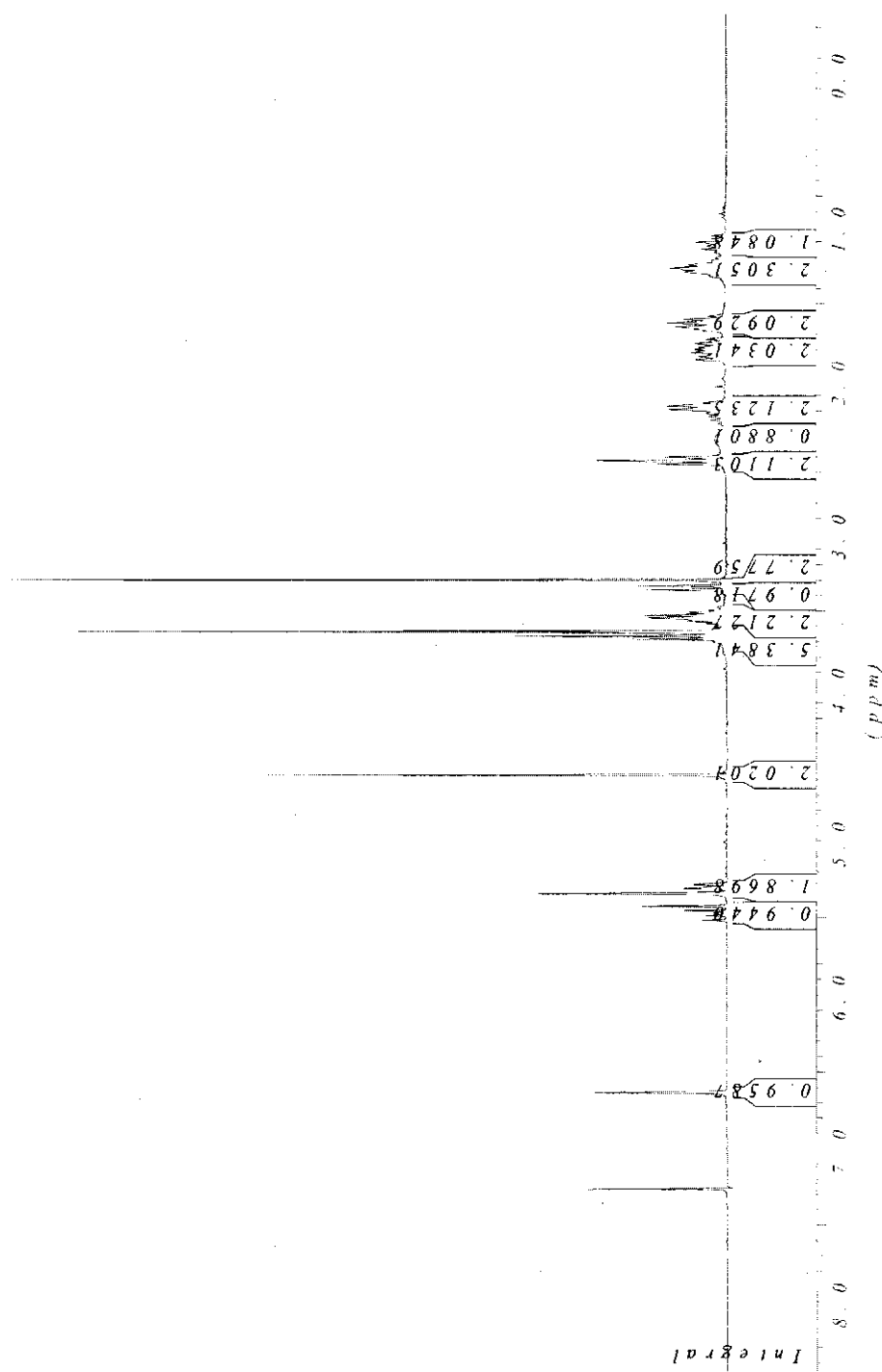
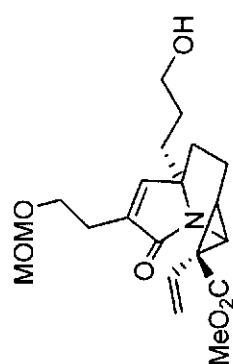
(E)-2-Diazonona-3,8-diénoate de méthyle (3-93)



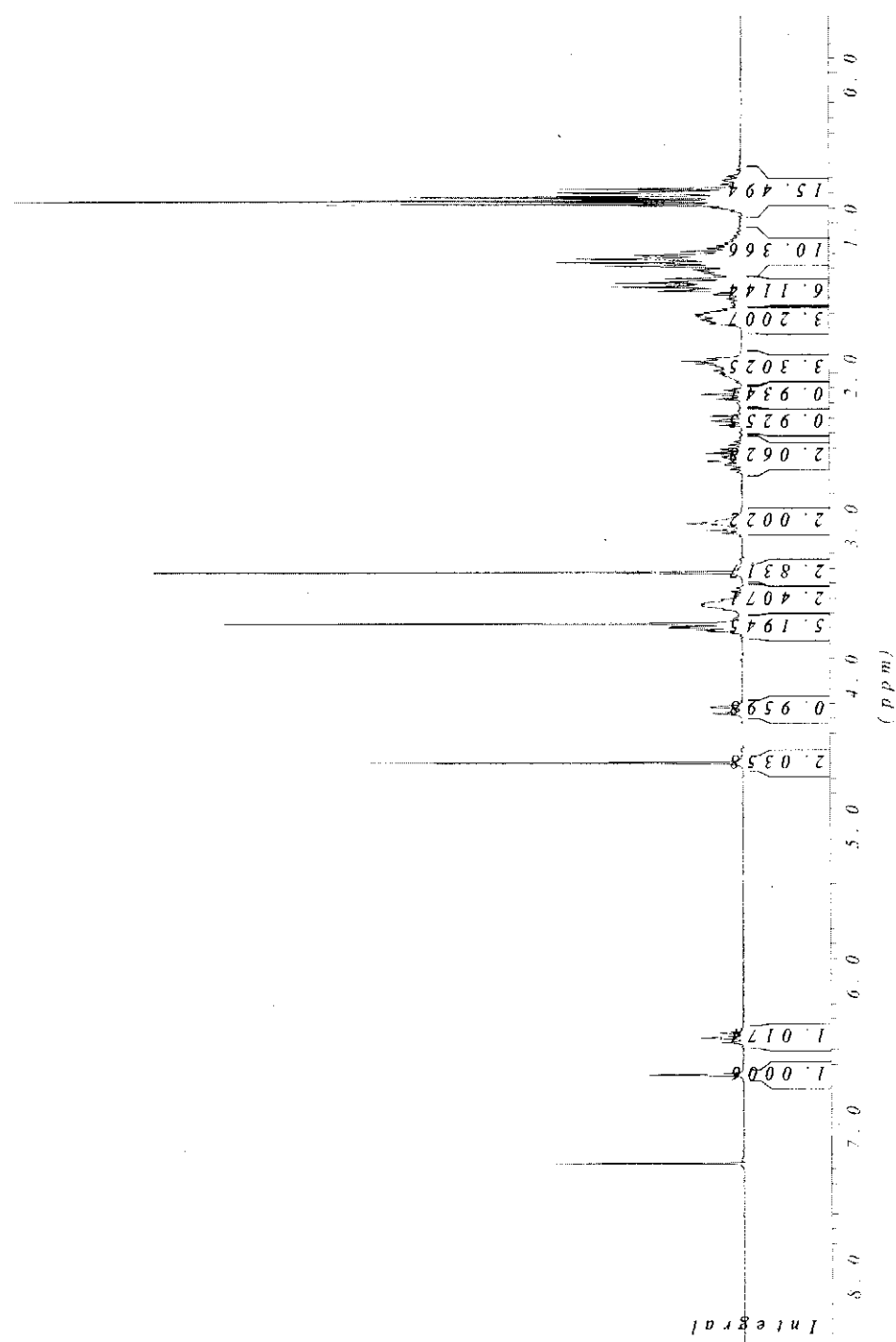
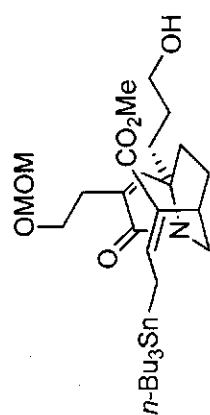
Vinylcyclopropane (3-94)



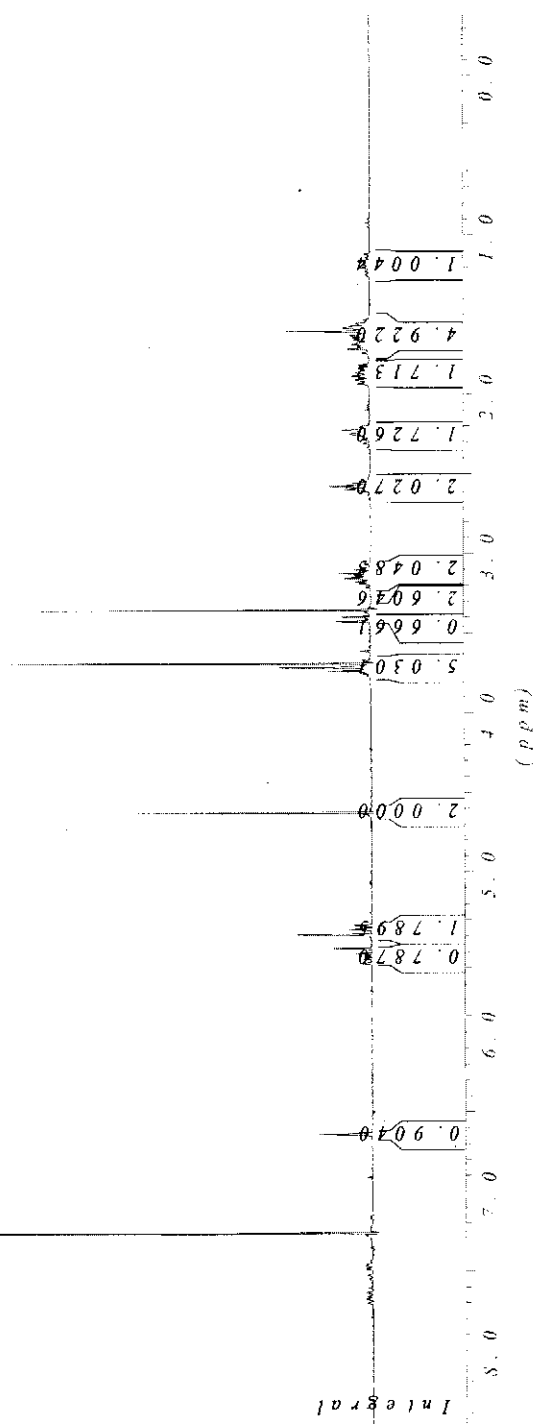
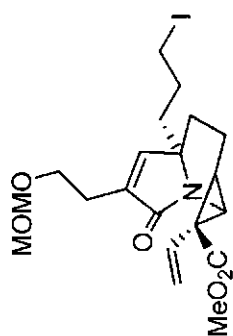
Alcool (3-98)



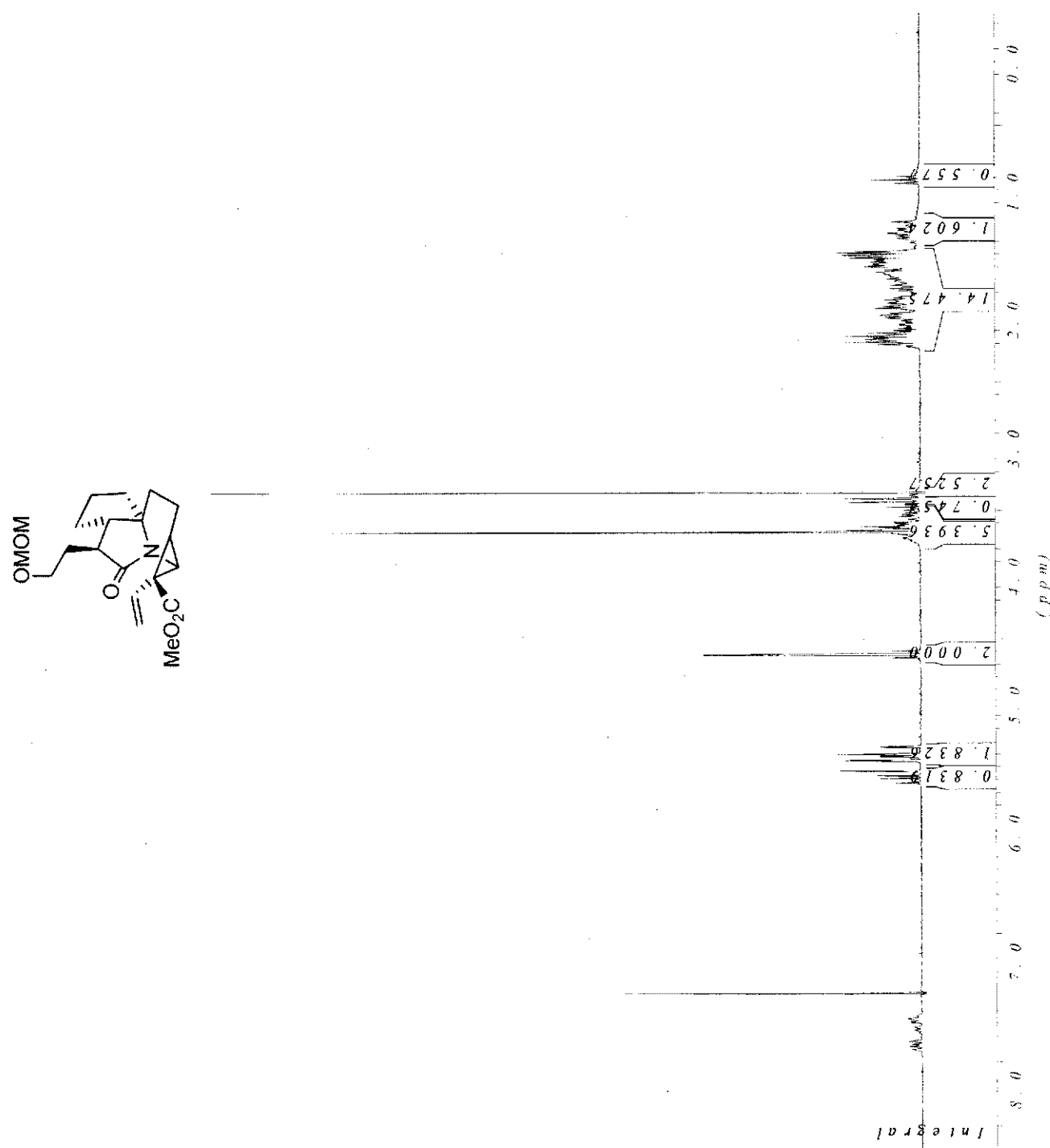
Allylstannane (3-99)



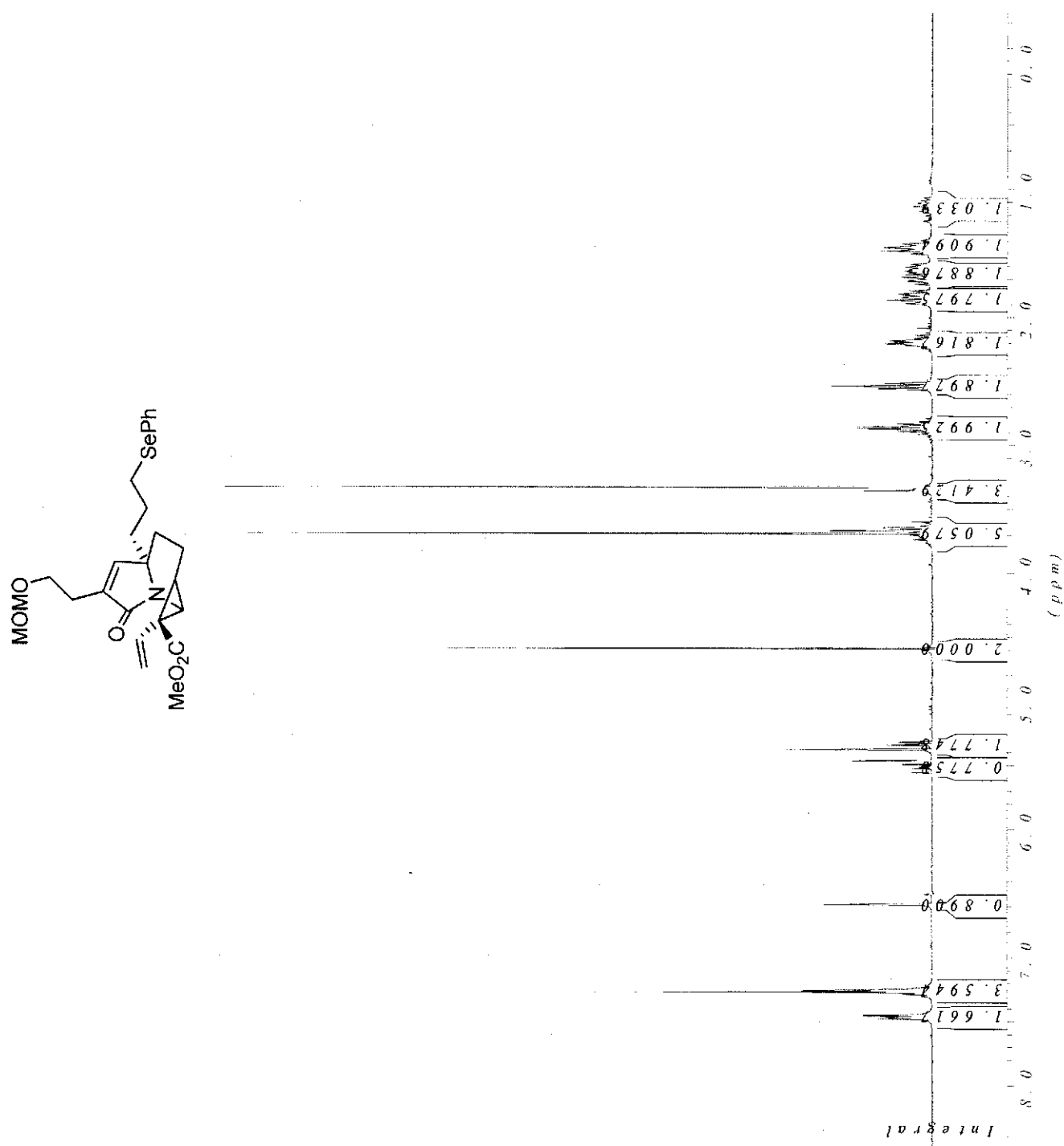
Iodure (3-102)



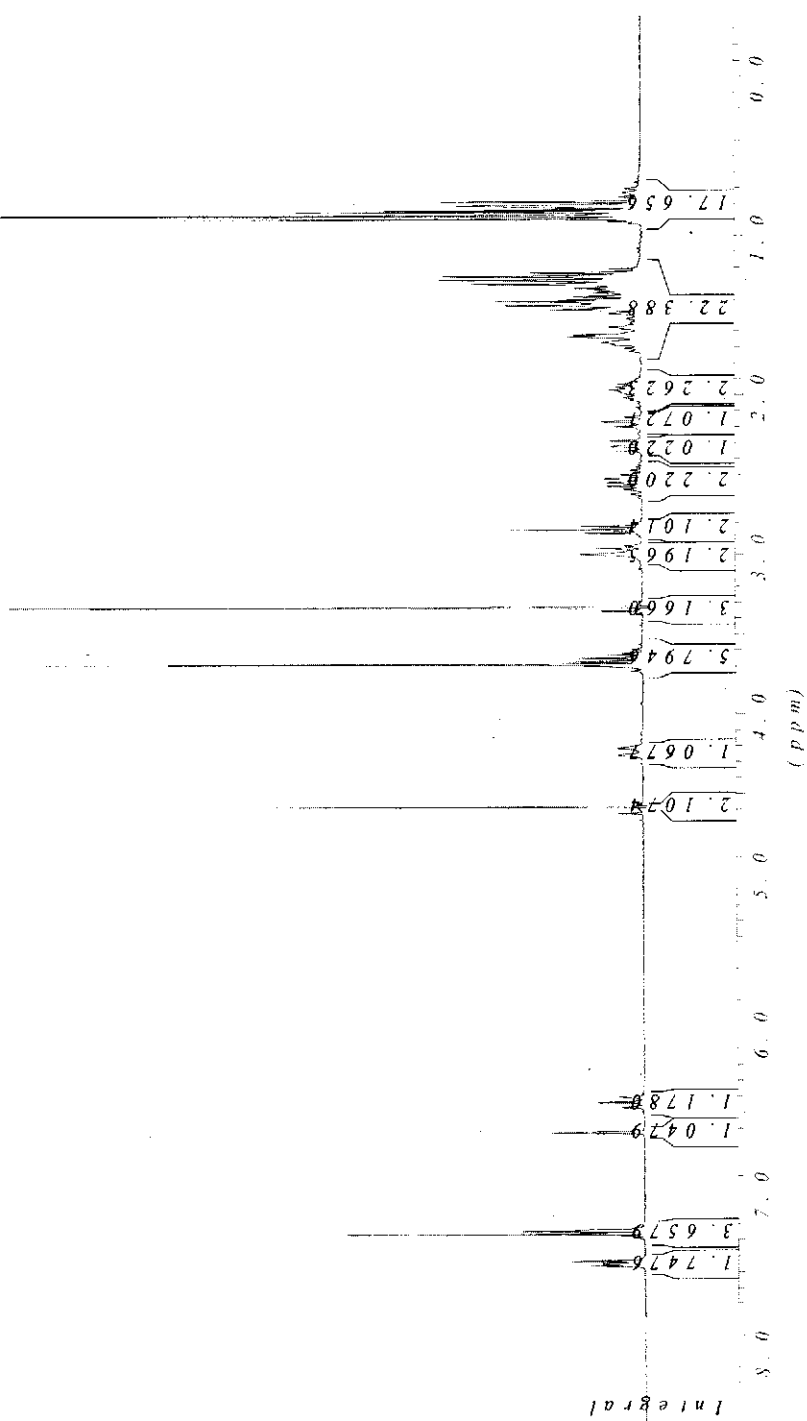
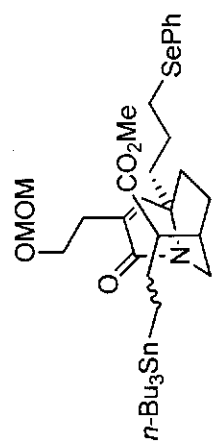
Tricycle (3-103)



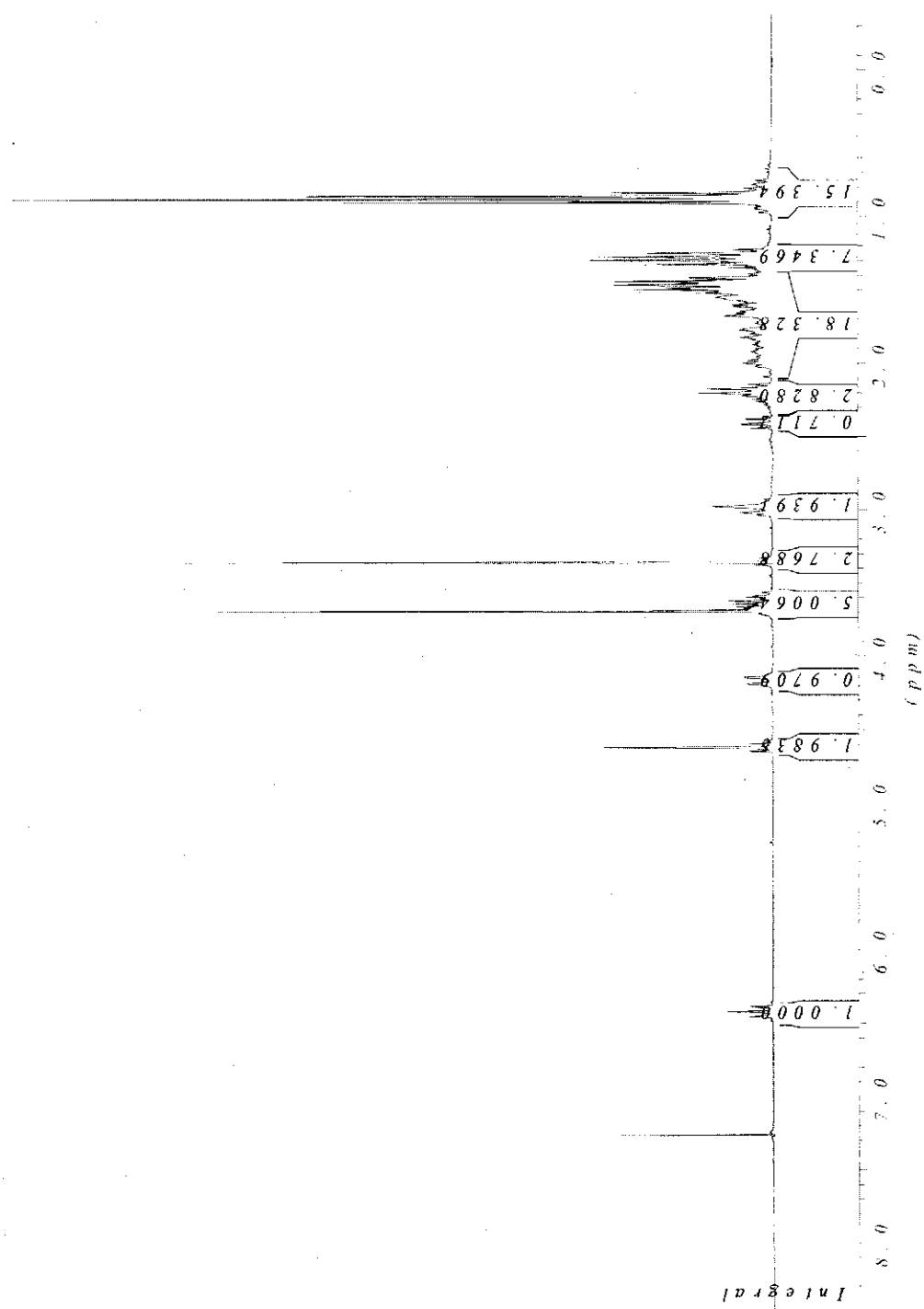
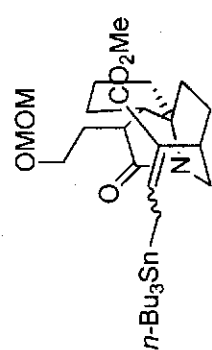
Chemical structure of compound 10: A bicyclic enone derivative. It features a MOM-protected alcohol group (MOM-CH₂CH₂-), a MeO₂C group, and a SePh group (Se-CH₂CH₂Ph).



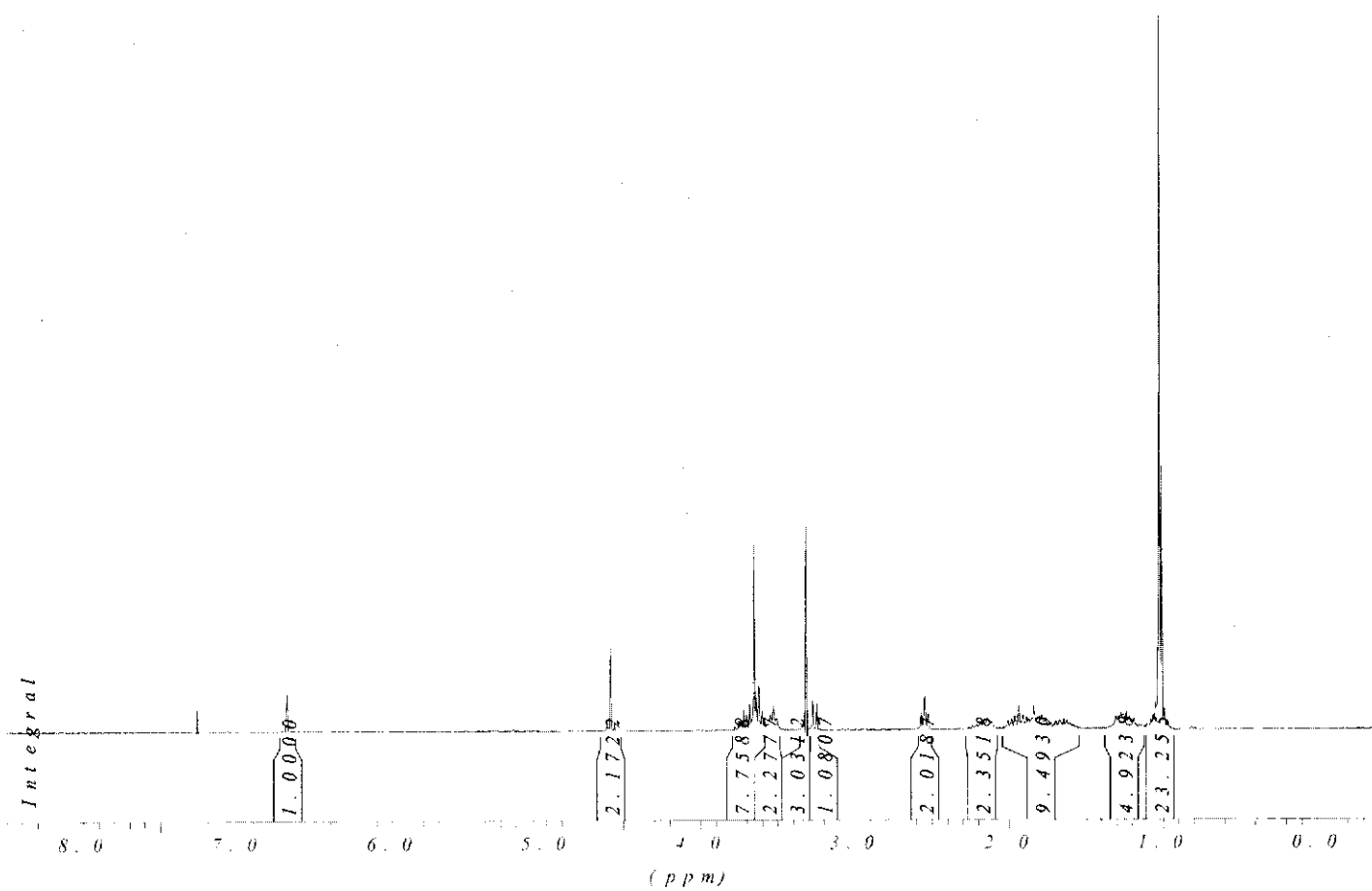
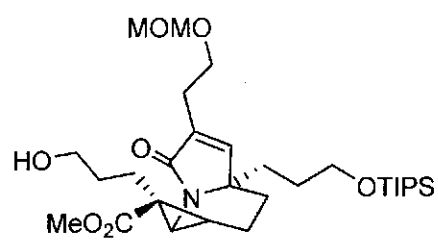
Allylstannane (3-105)



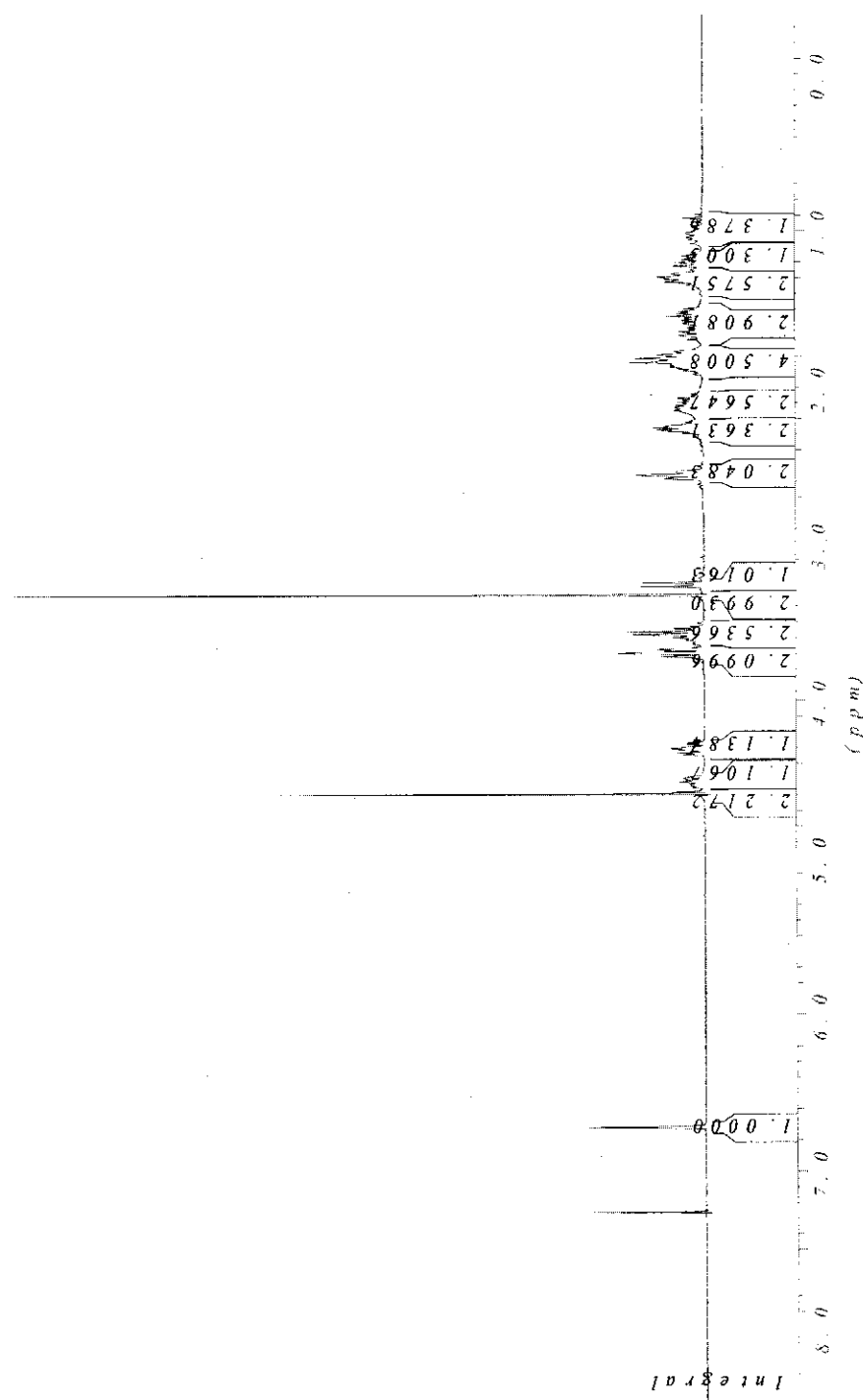
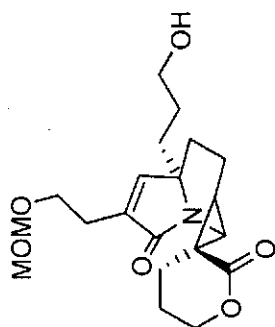
Allylstannane (3-106)



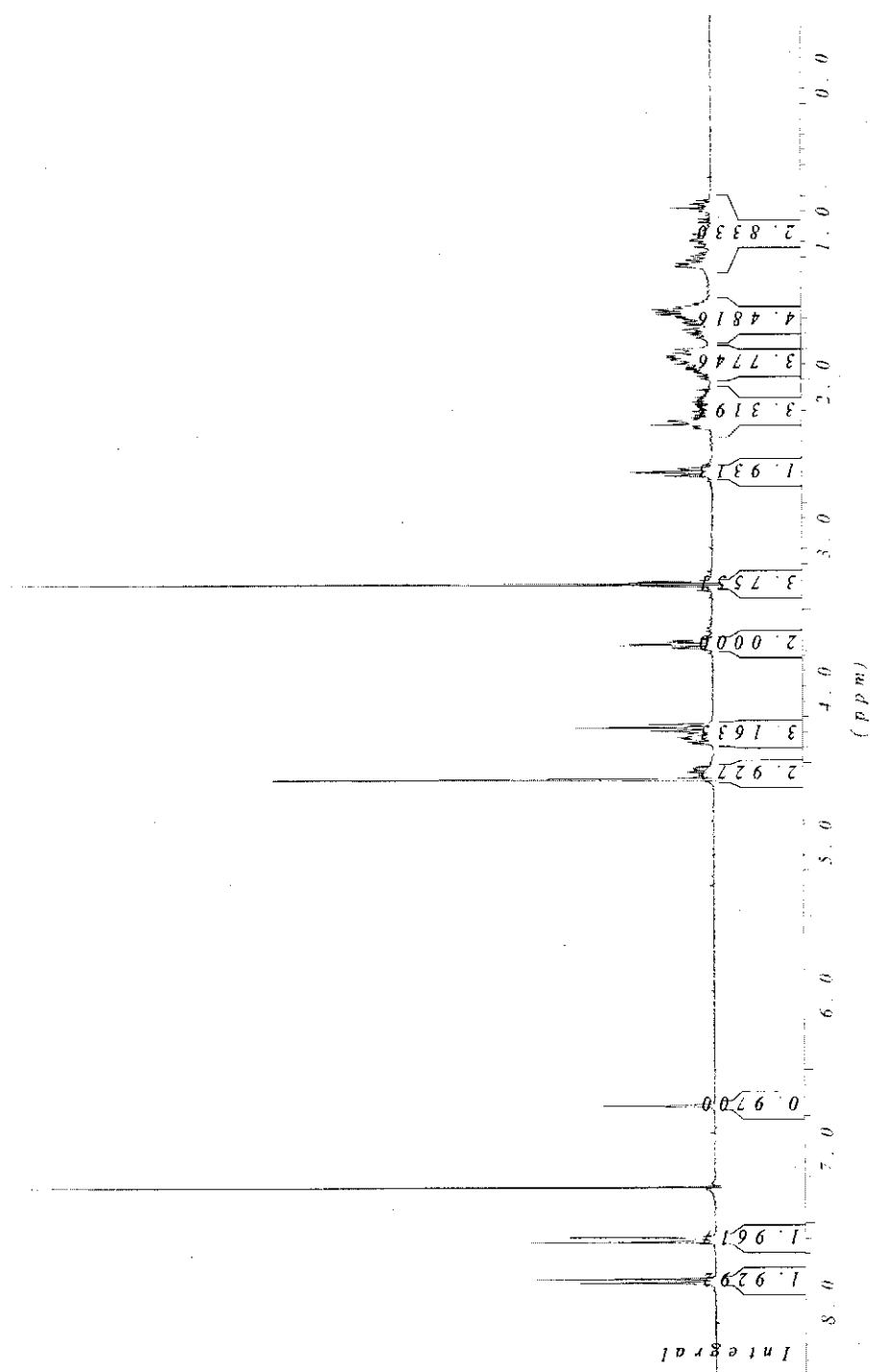
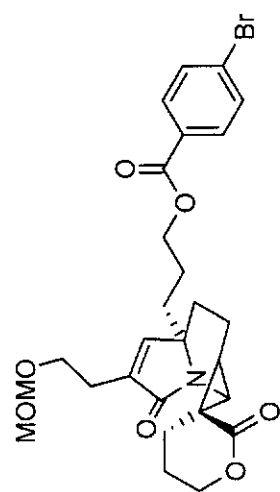
Alcool (3-108)



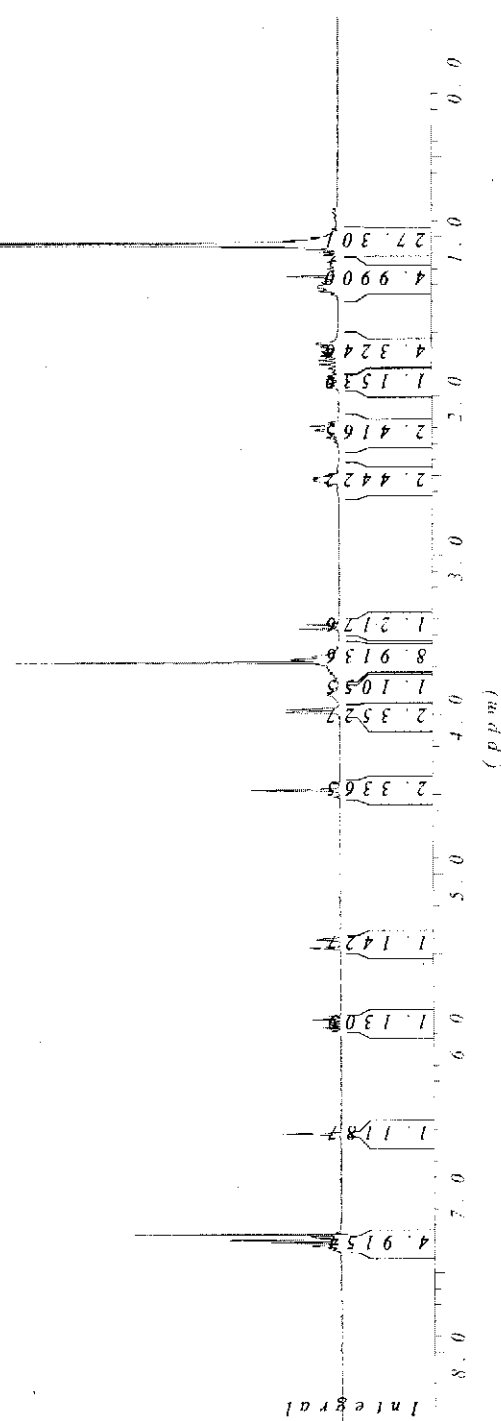
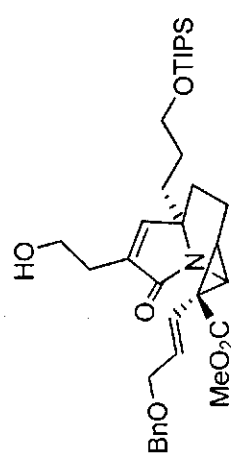
Alcool (3-110)



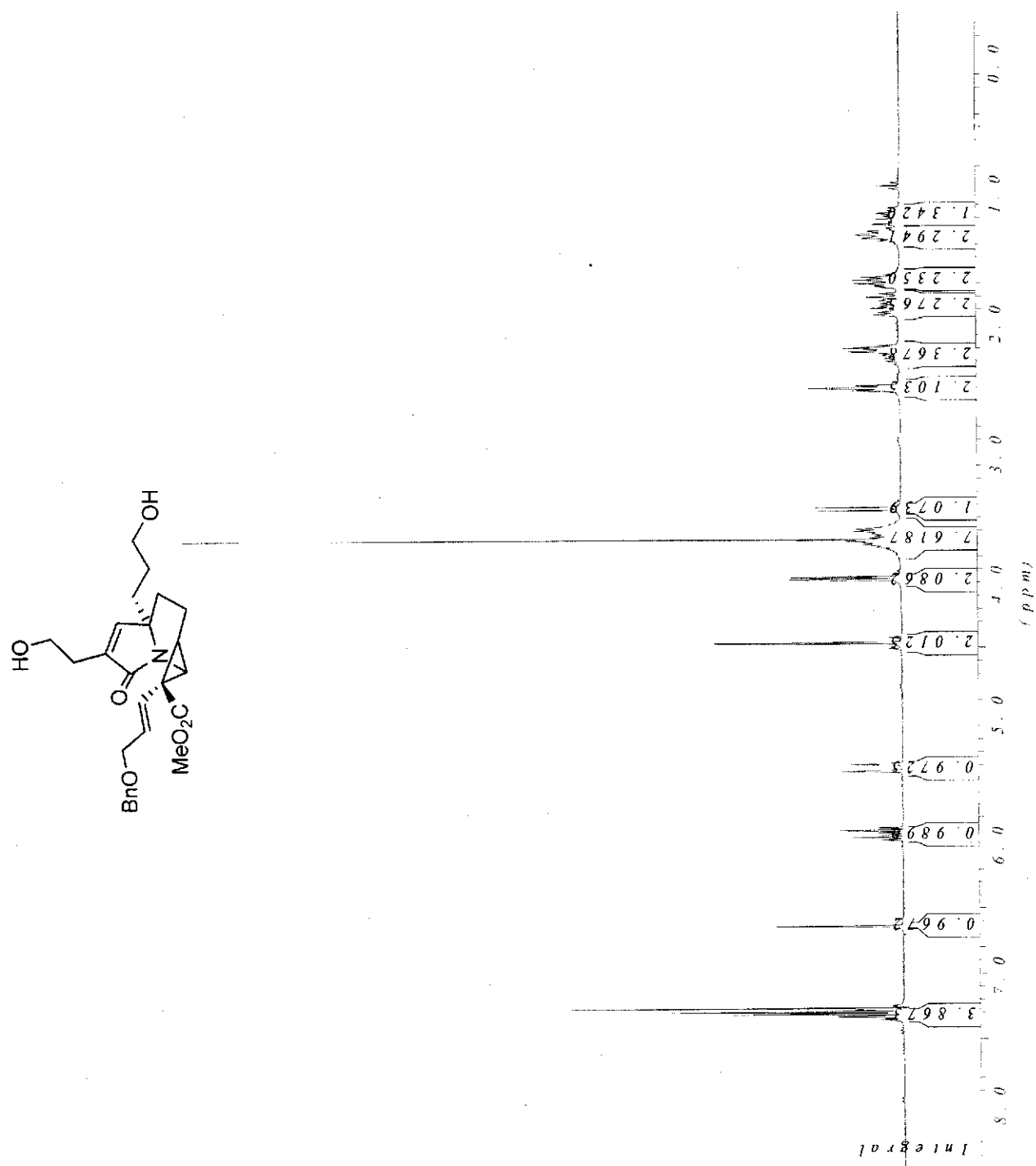
Ester *p*-bromobenzoïque (3-111)



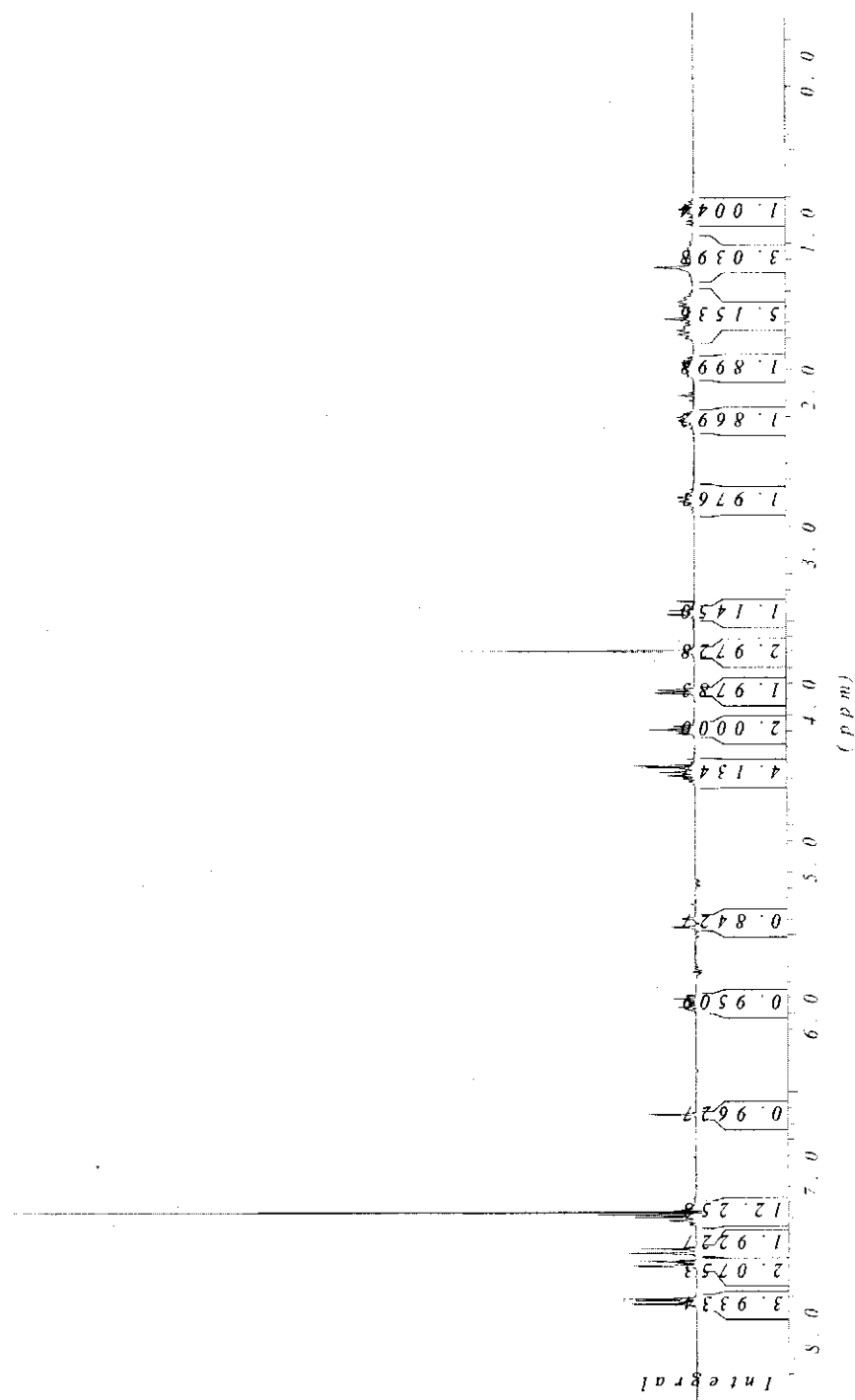
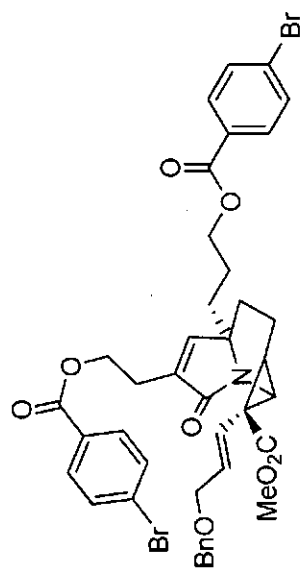
Alcool (3-112)



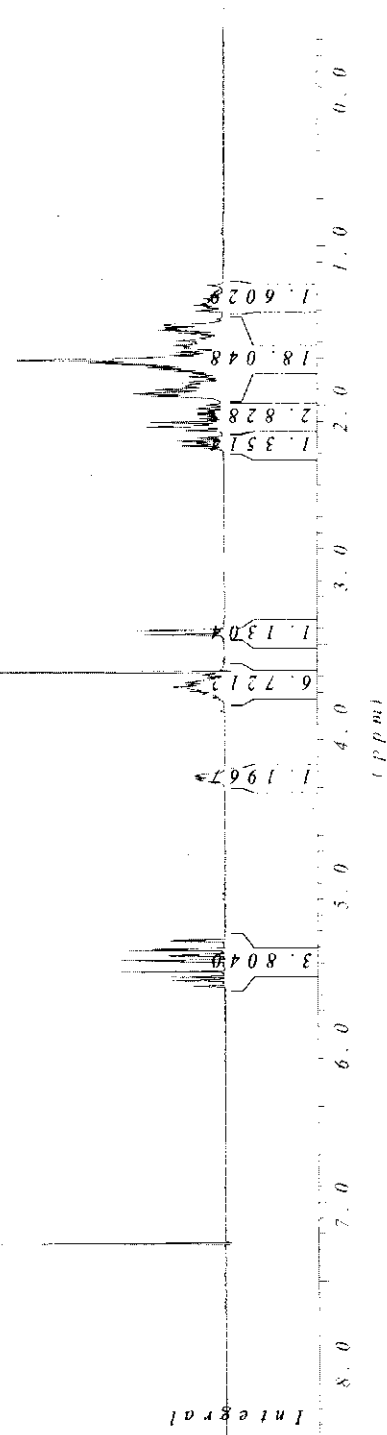
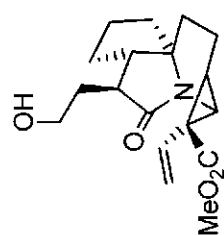
Diol (3-113)



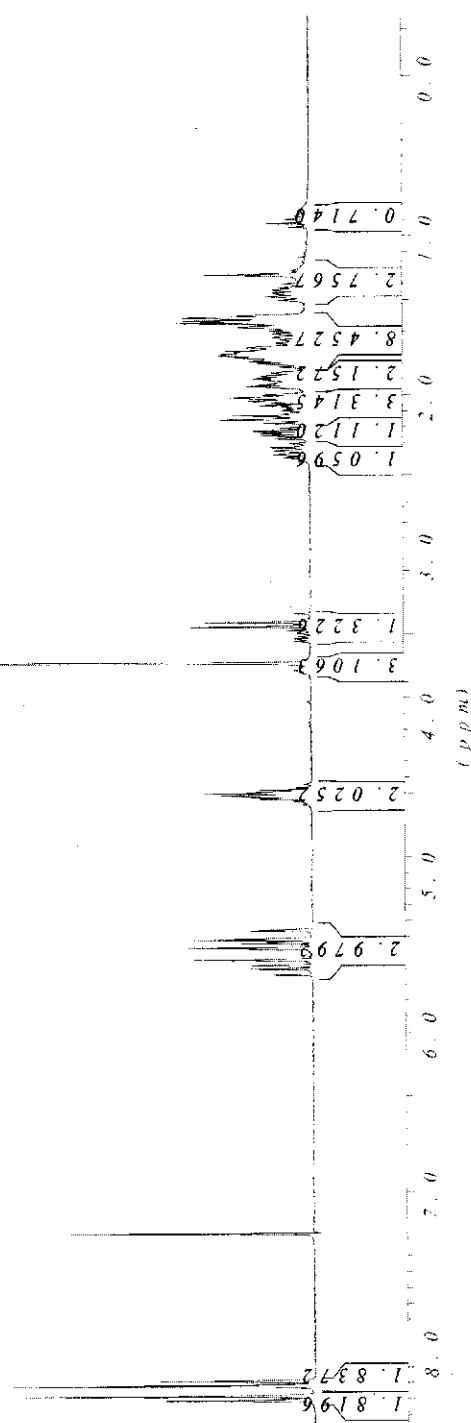
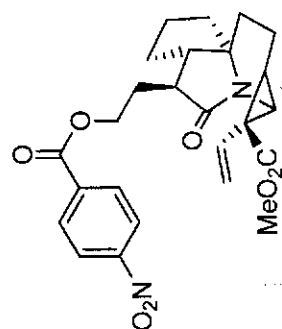
Diester *p*-bromobenzoïque (3-114)



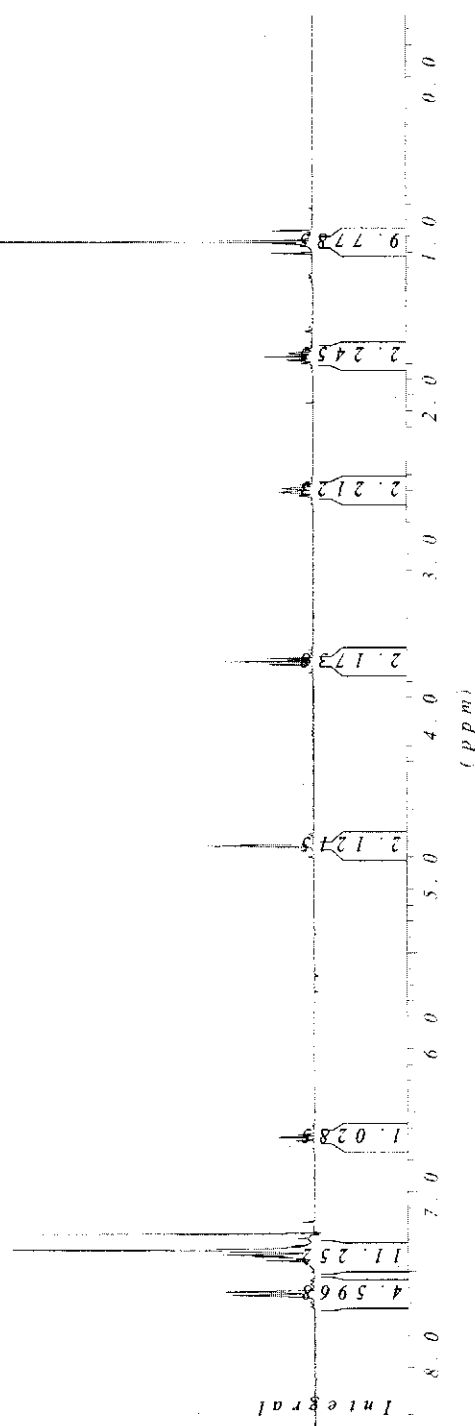
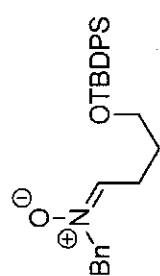
Alcool (3-115)



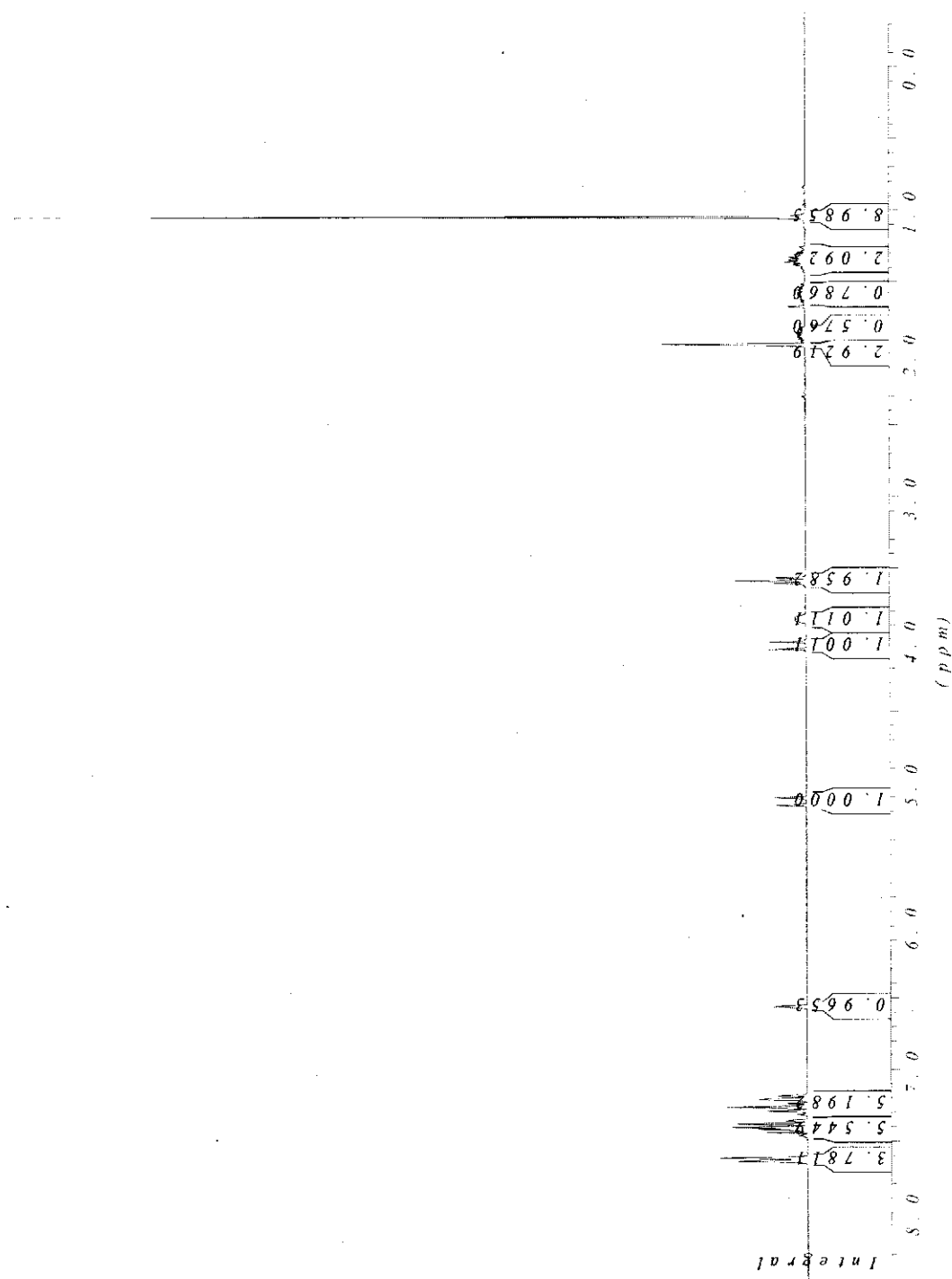
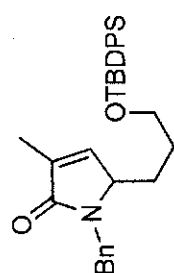
Ester *p*-nitrobenzoïque (3-116)



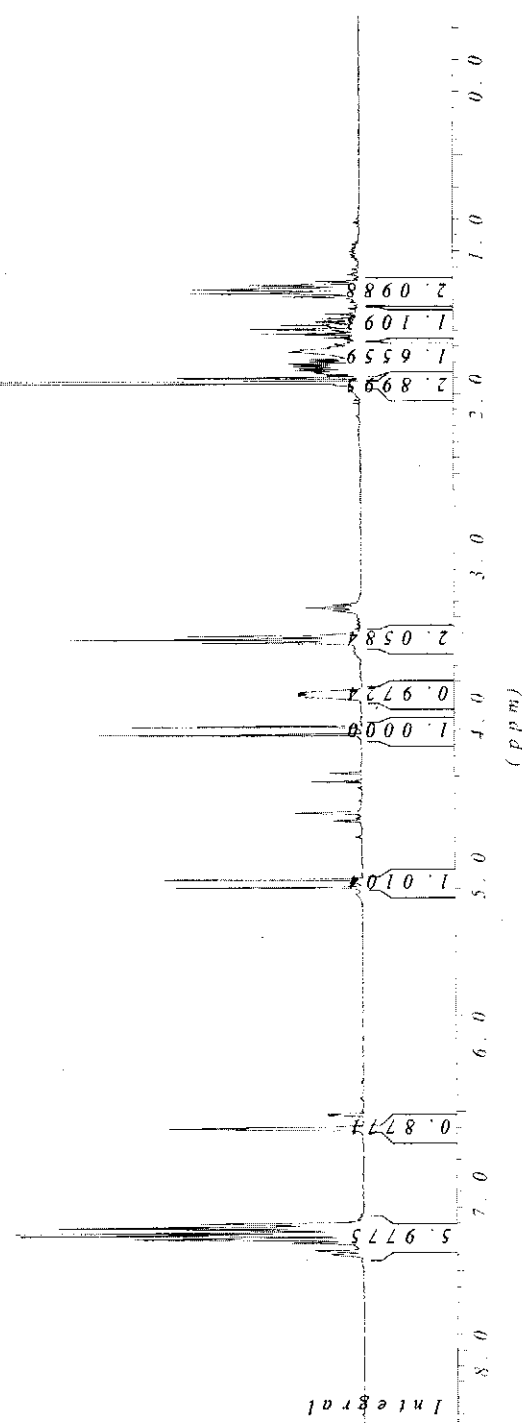
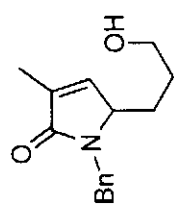
Nitrone (4-15)



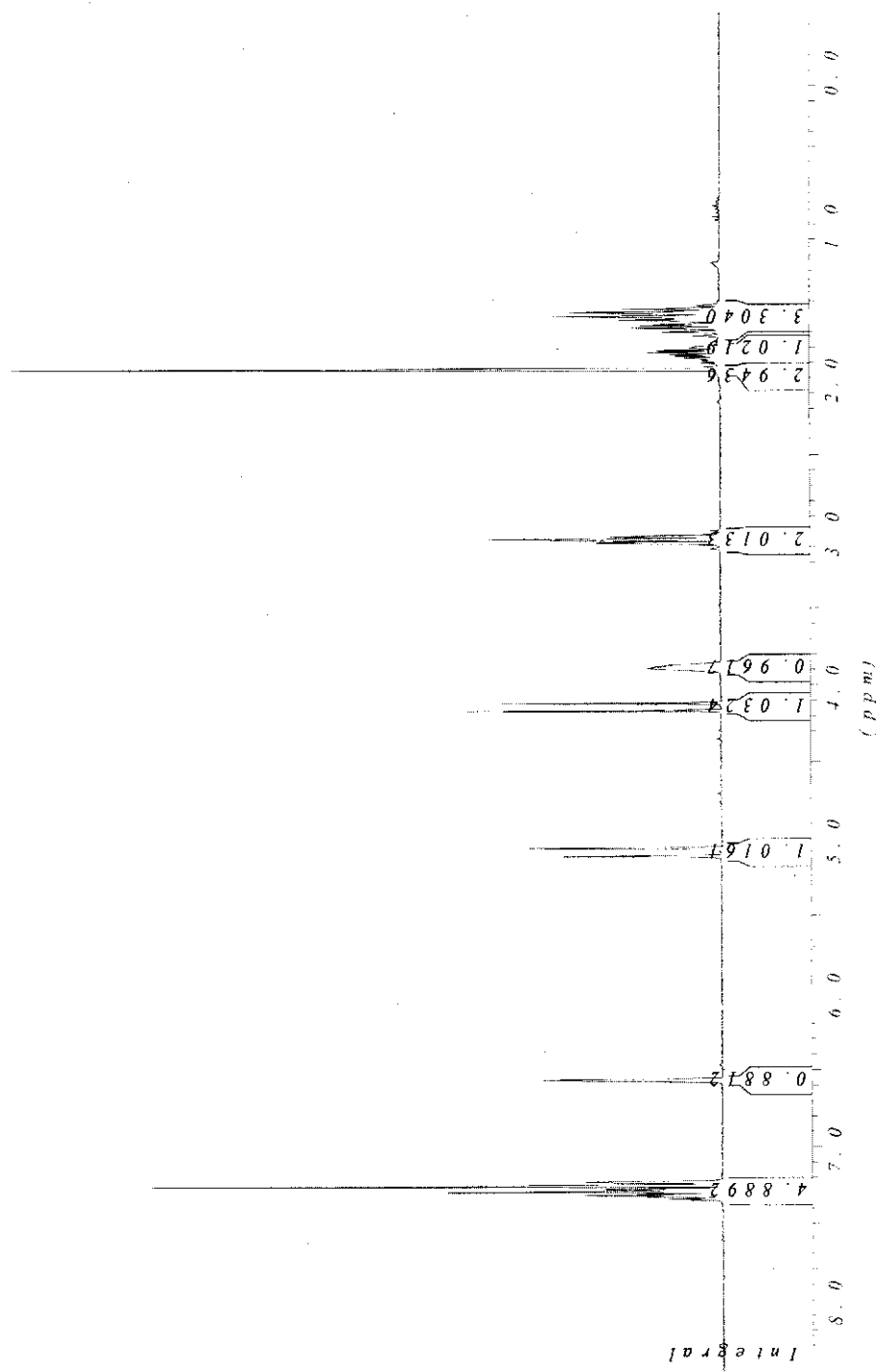
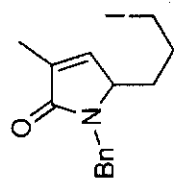
Pyrrolone (4-19)



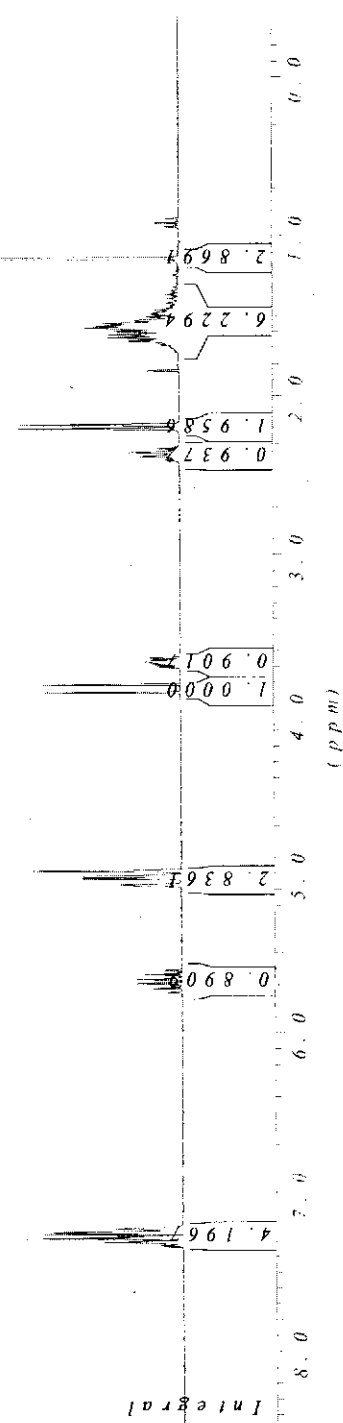
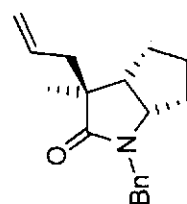
Alcool (4-20)



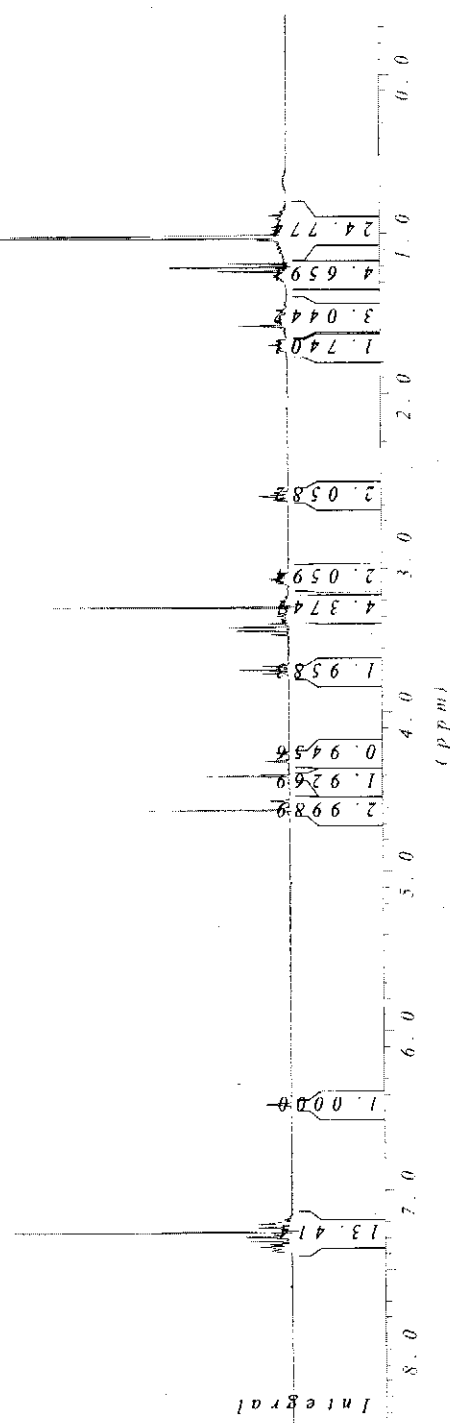
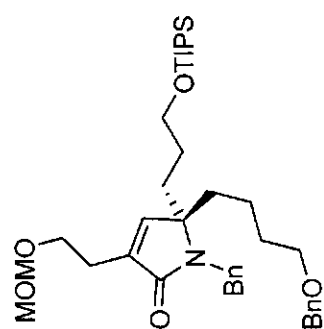
Iodure (4-21)



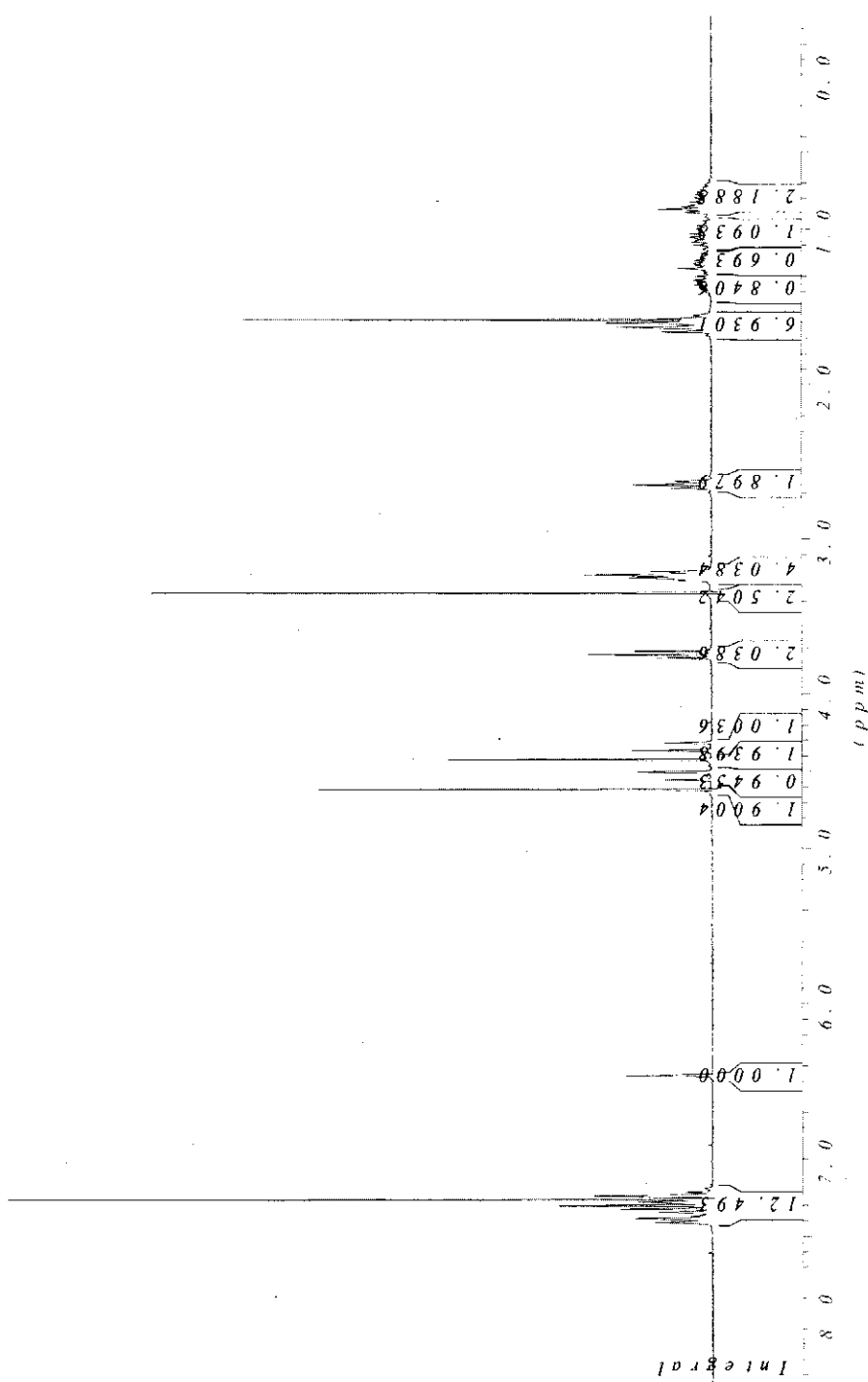
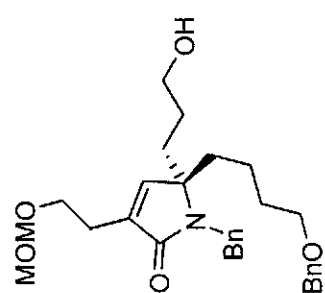
Bicycle (*rac*-4-22)

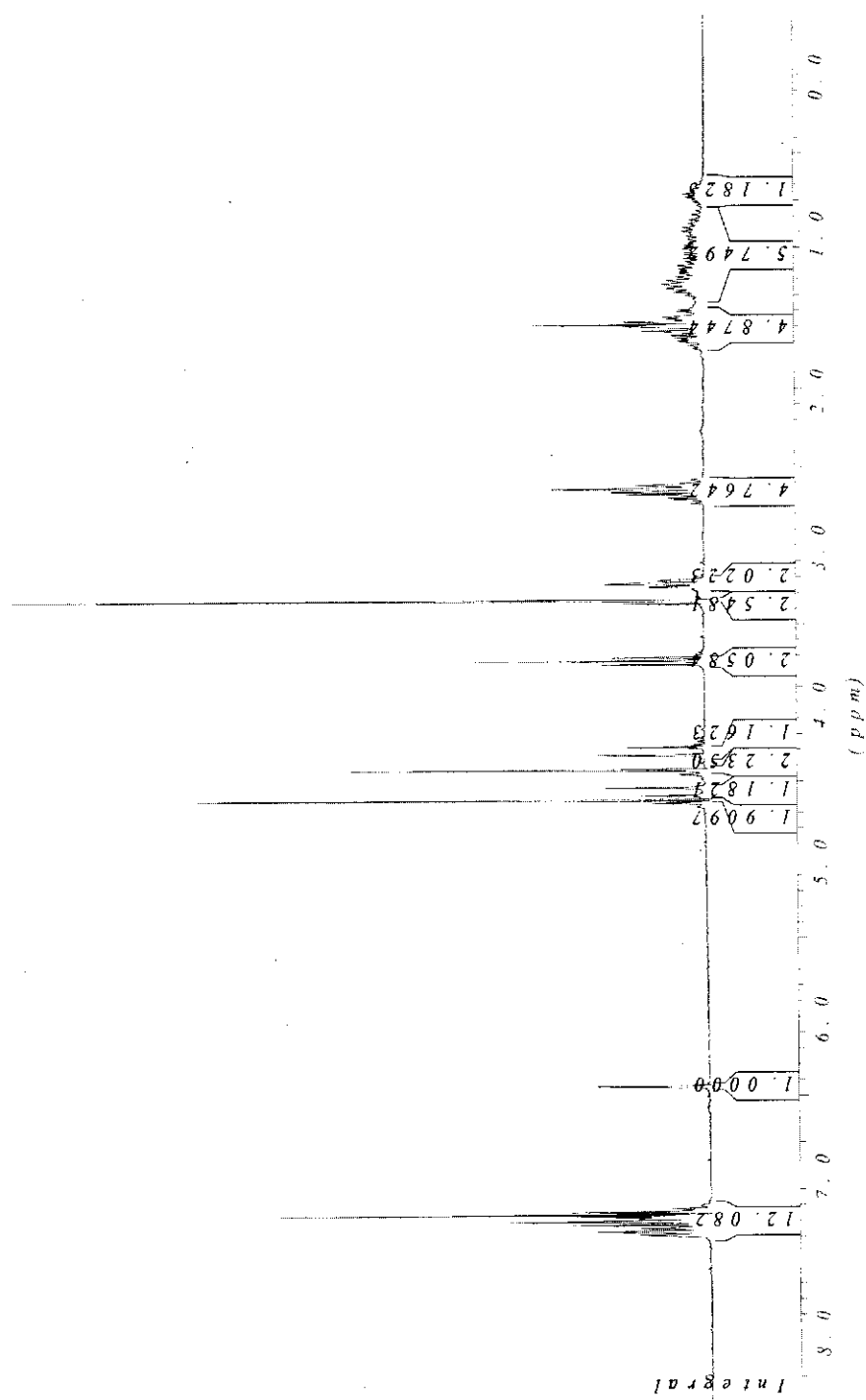


Pyrrolone *N*-benzylée (4-26)

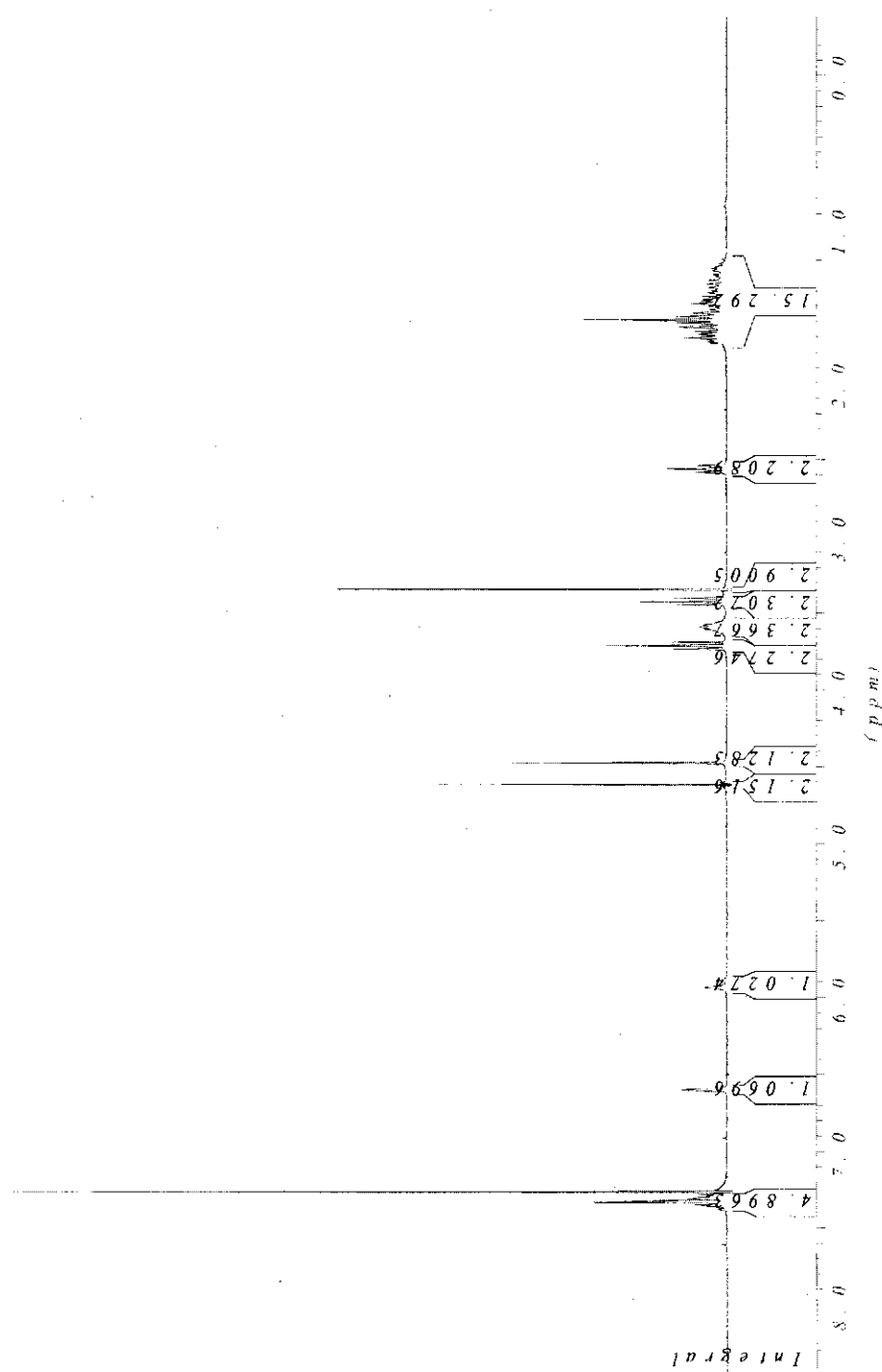
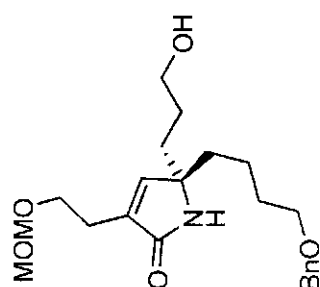


Alcool (4-27)

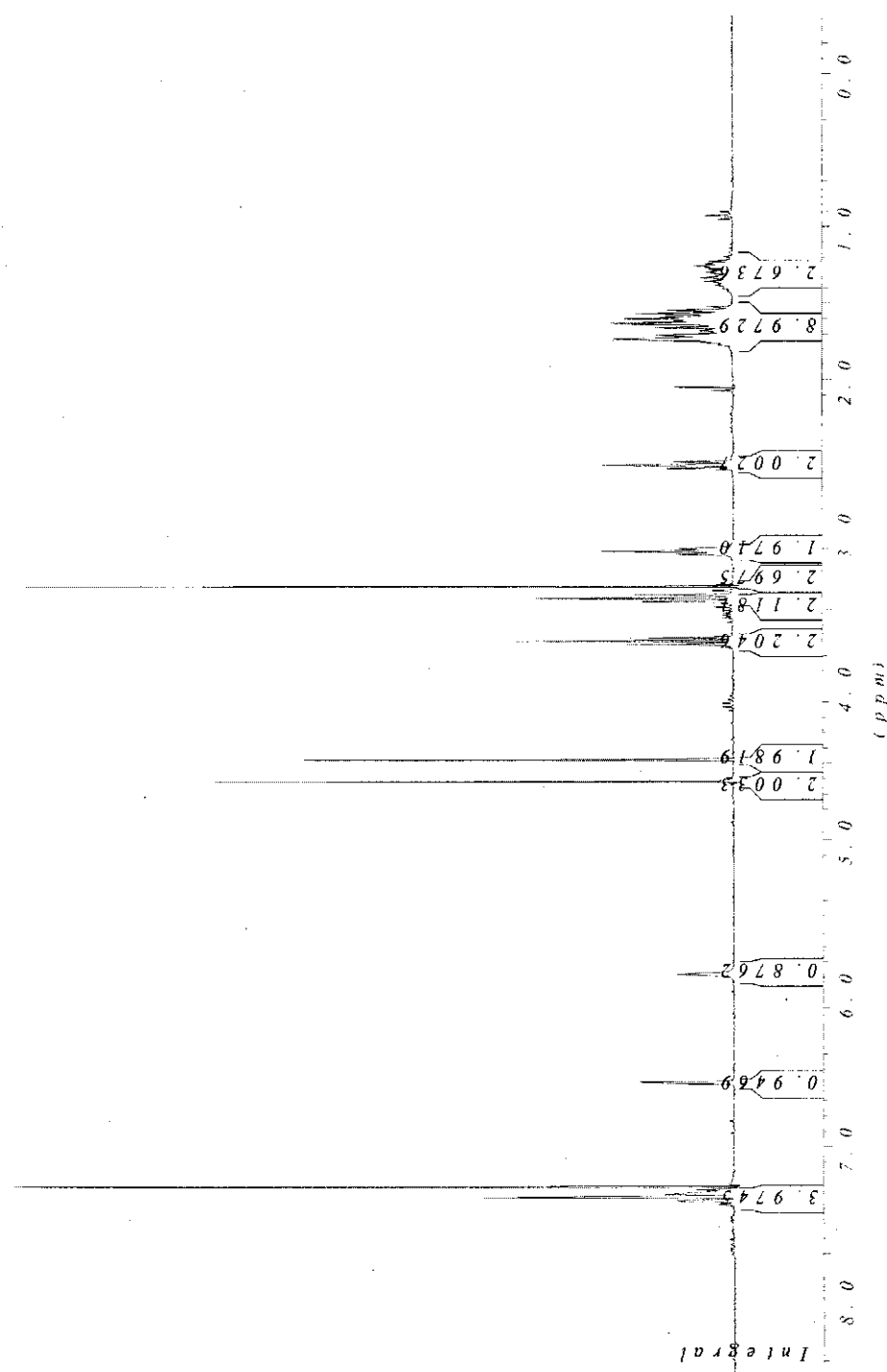
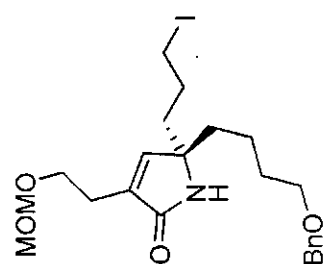


COCCOC(=O)C1=C(CCCOC(=O)C1)N(C2=CC=CC=C2)C[C@H](C1CCC(C1)I)CCOC(=O)C3=CC=CC=C3

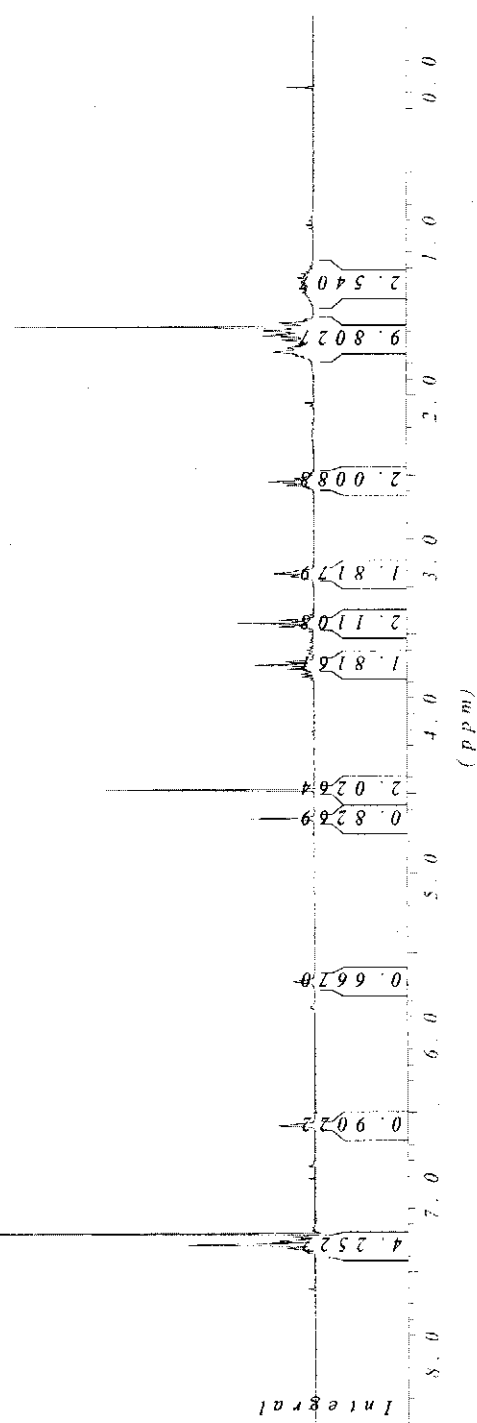
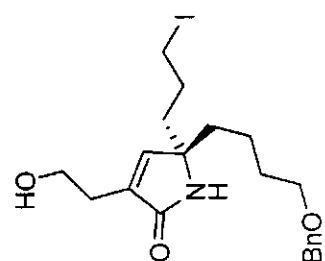
Alcool (4-30)



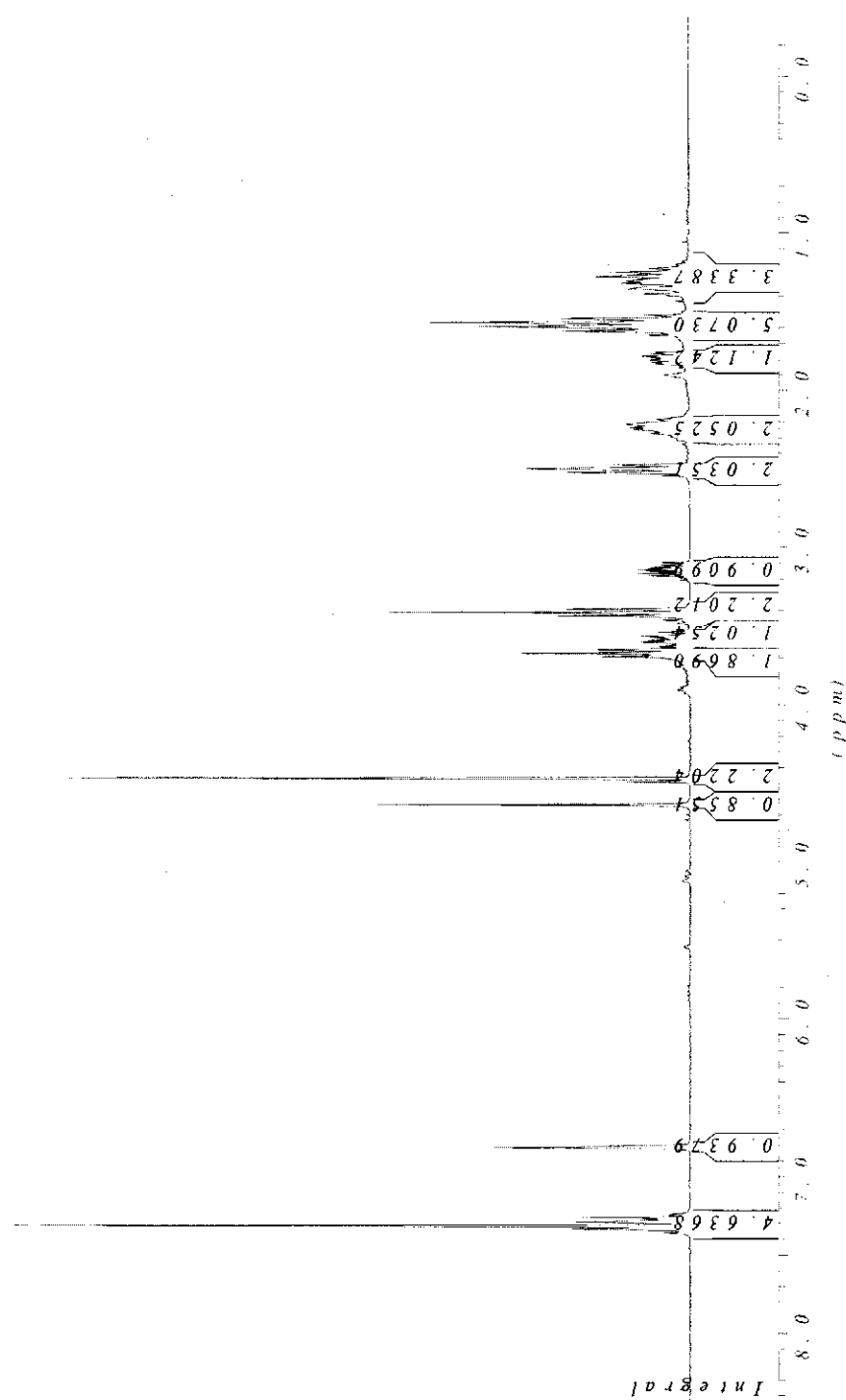
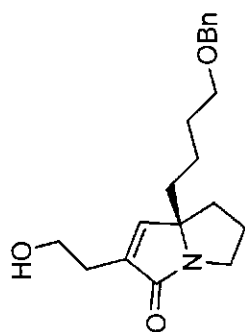
Iodure (4-33).



Iodoalcohol (4-40)

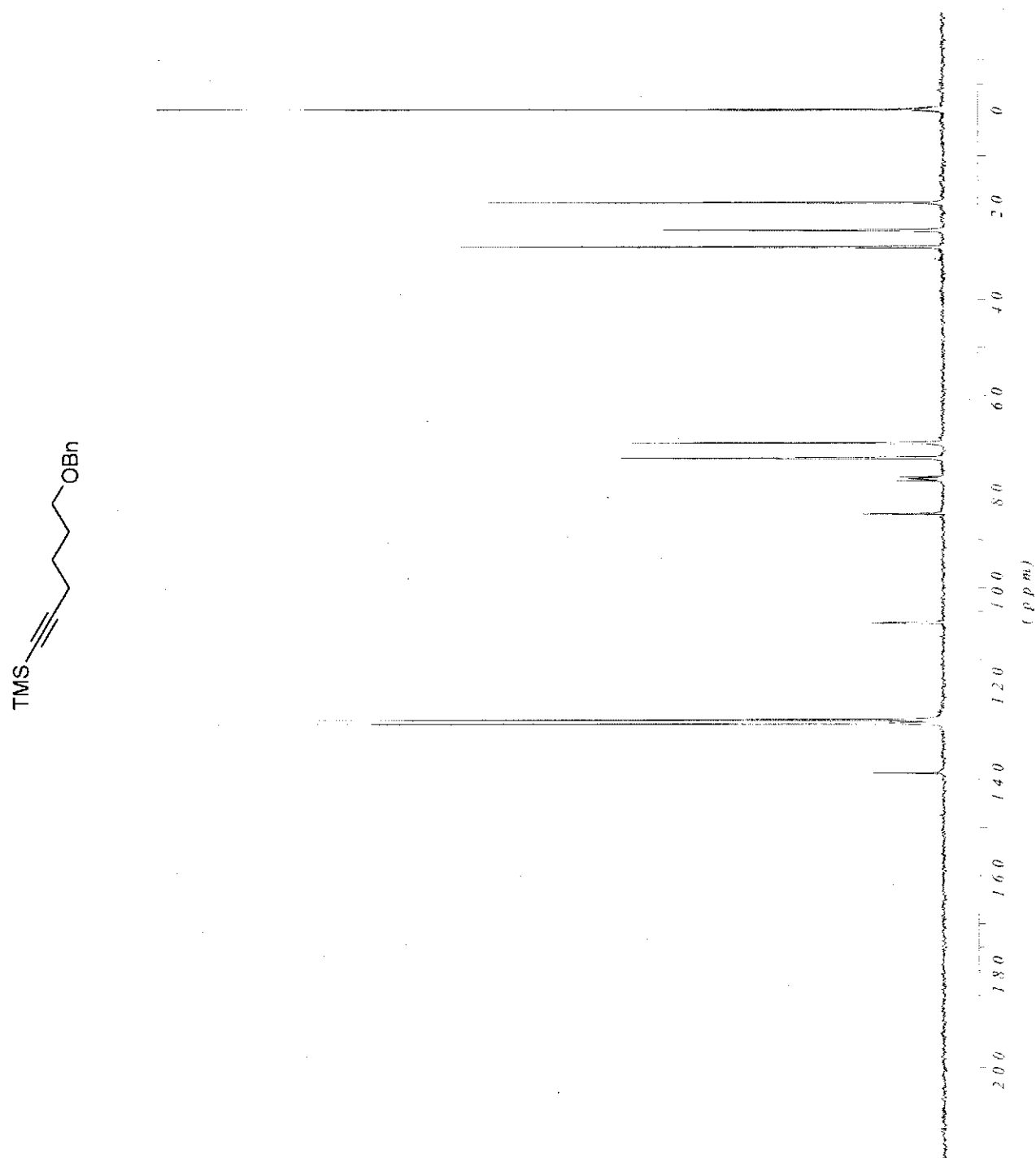


Bicycle (4-42)

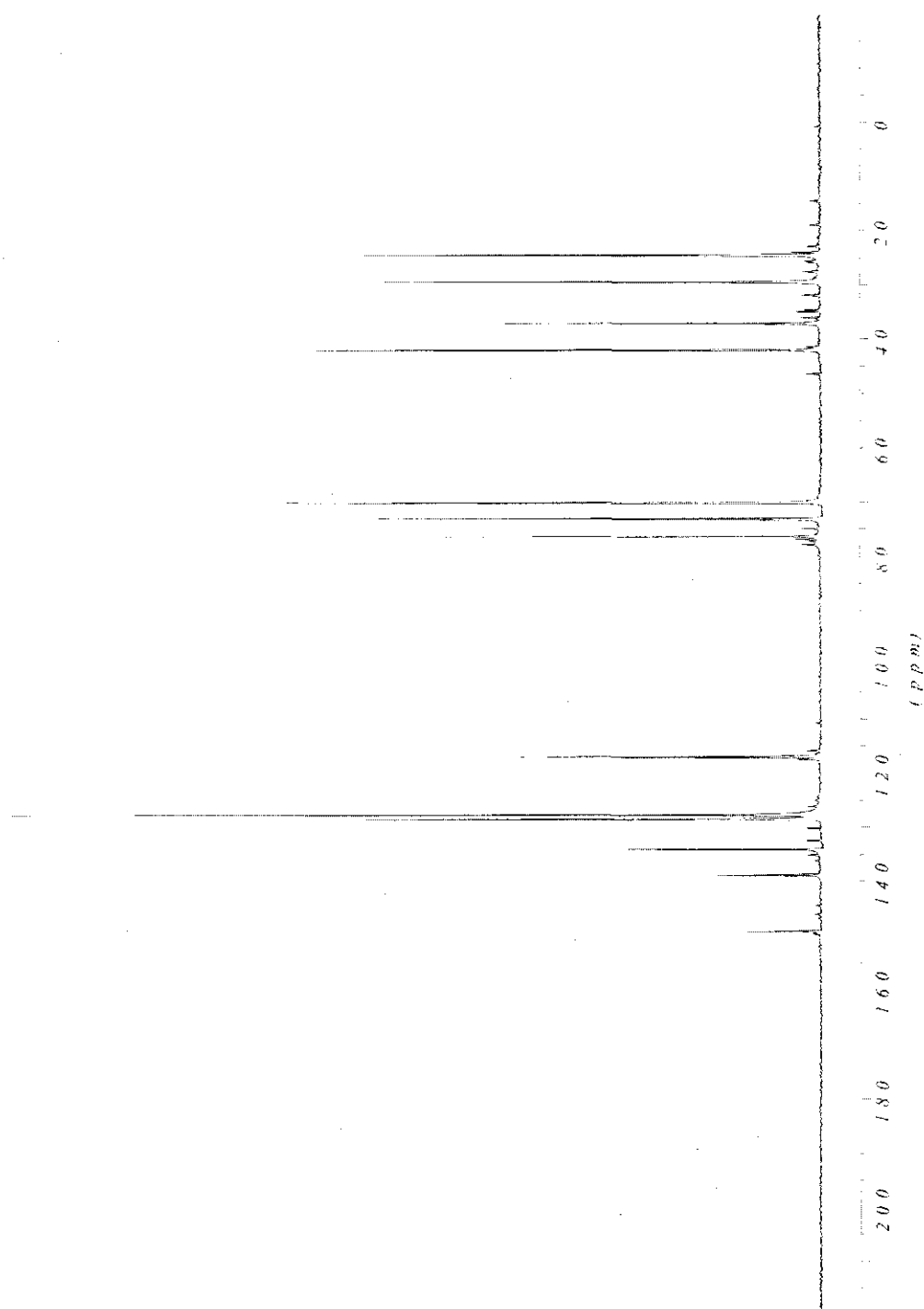
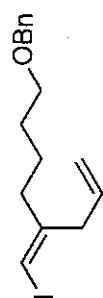


ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES CARBONES

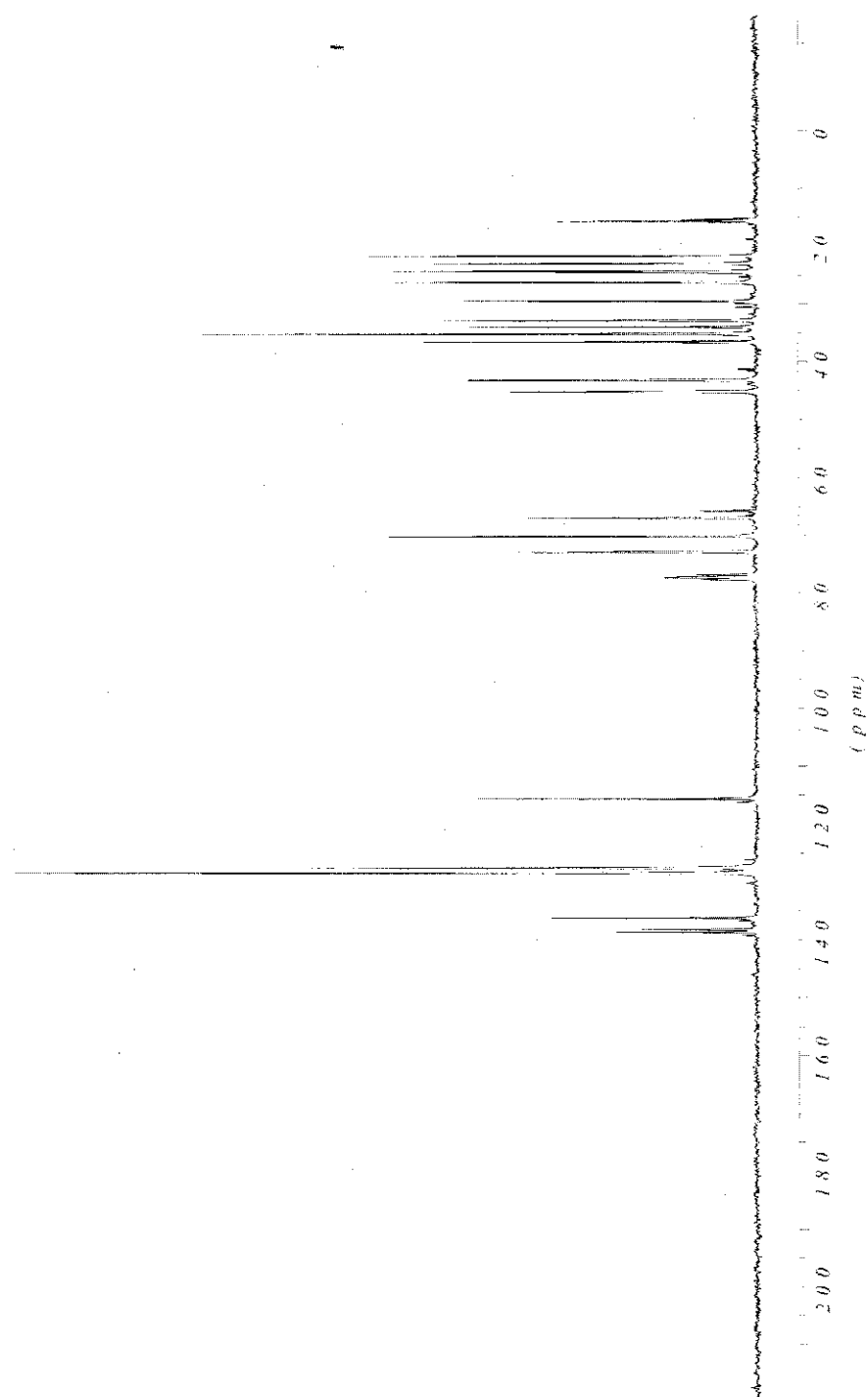
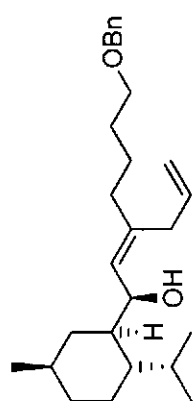
(6-(Benzyloxy)hex-1-ynyl)triméthylsilane (1-10)



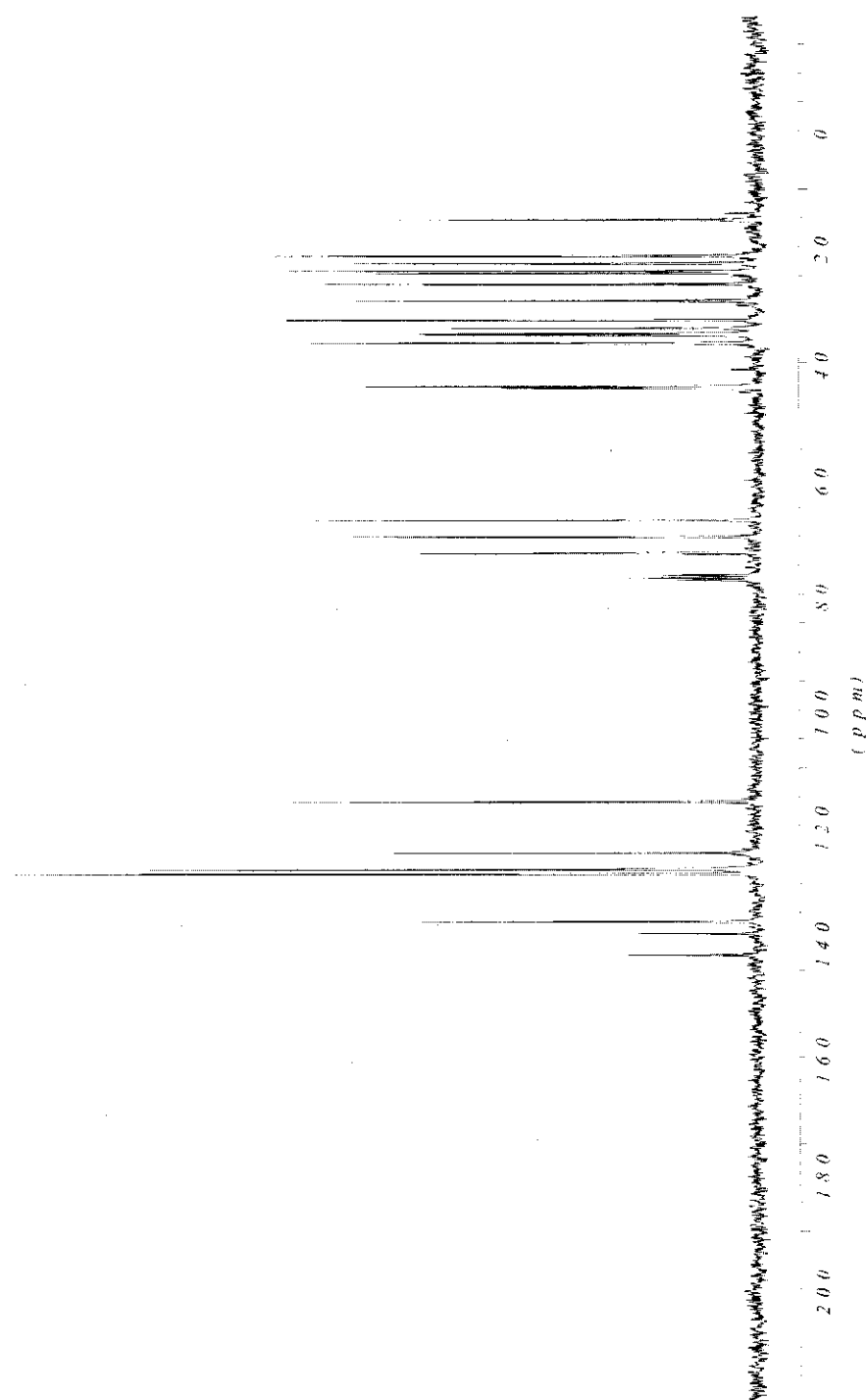
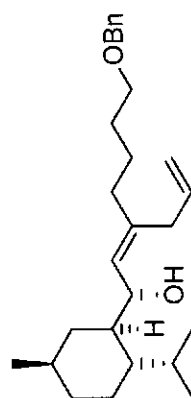
(Z)-((5-(Iodométhylene)oct-7-ényloxy)méthyl)benzène (1-12)



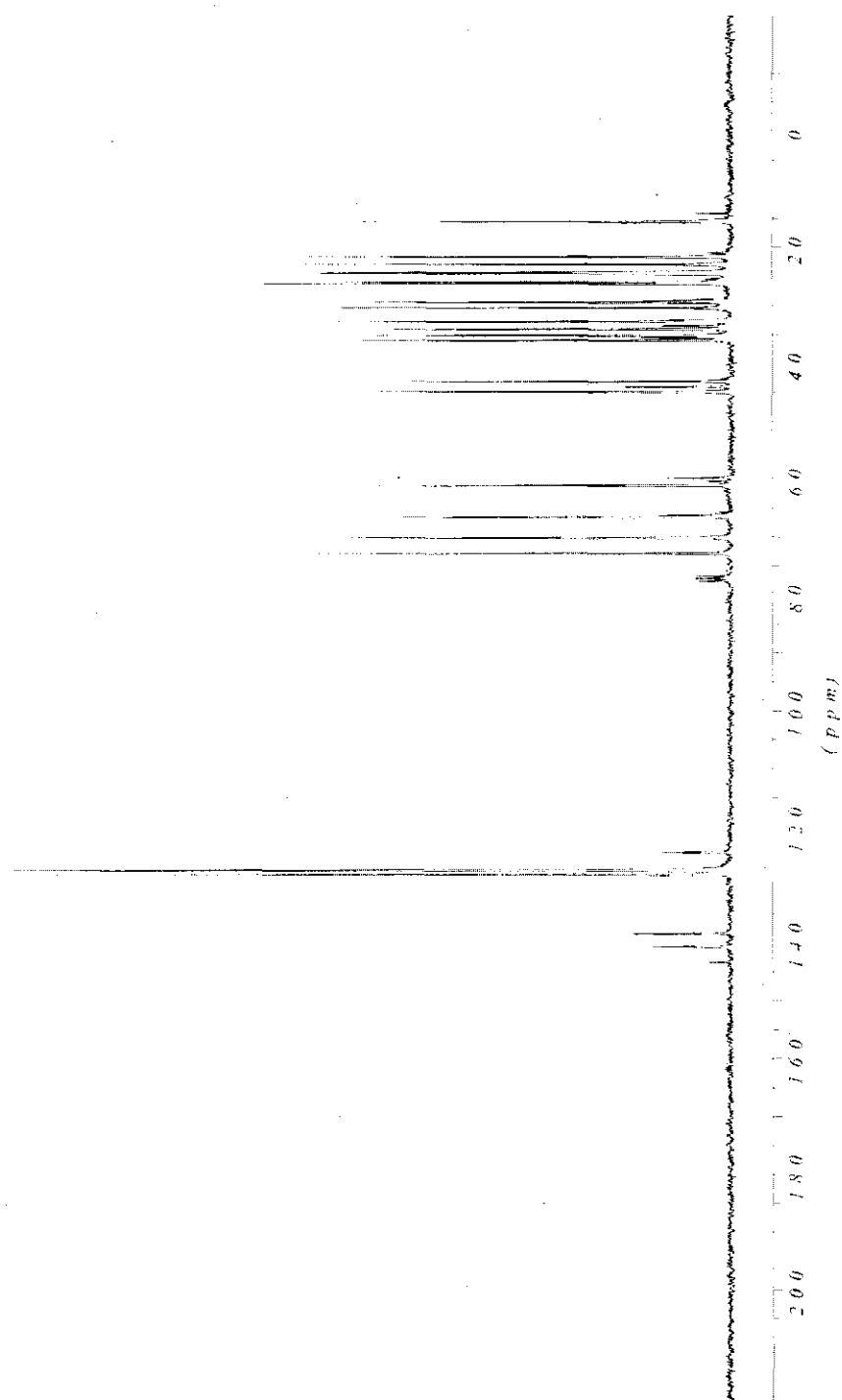
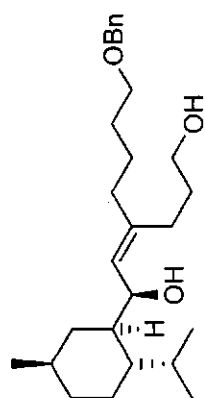
Alcool allylique majoritaire (1-17)

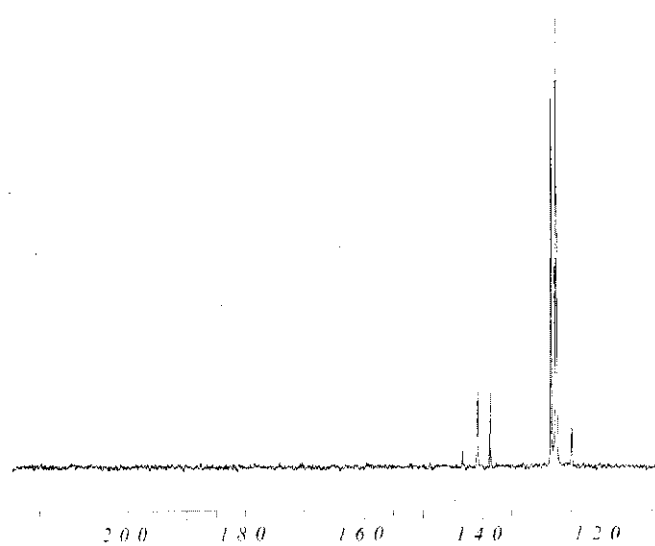
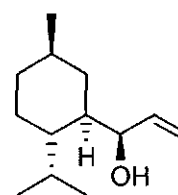


Alcool allylique minoritaire (1-18)

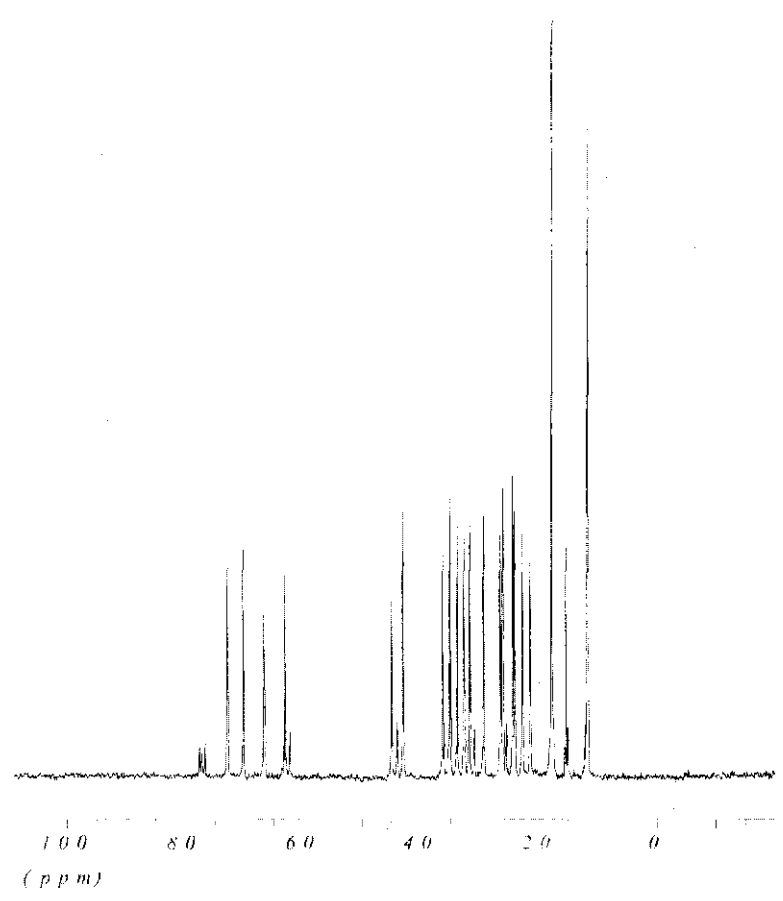
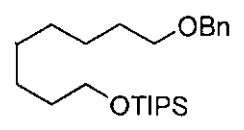


Diol (1-19)

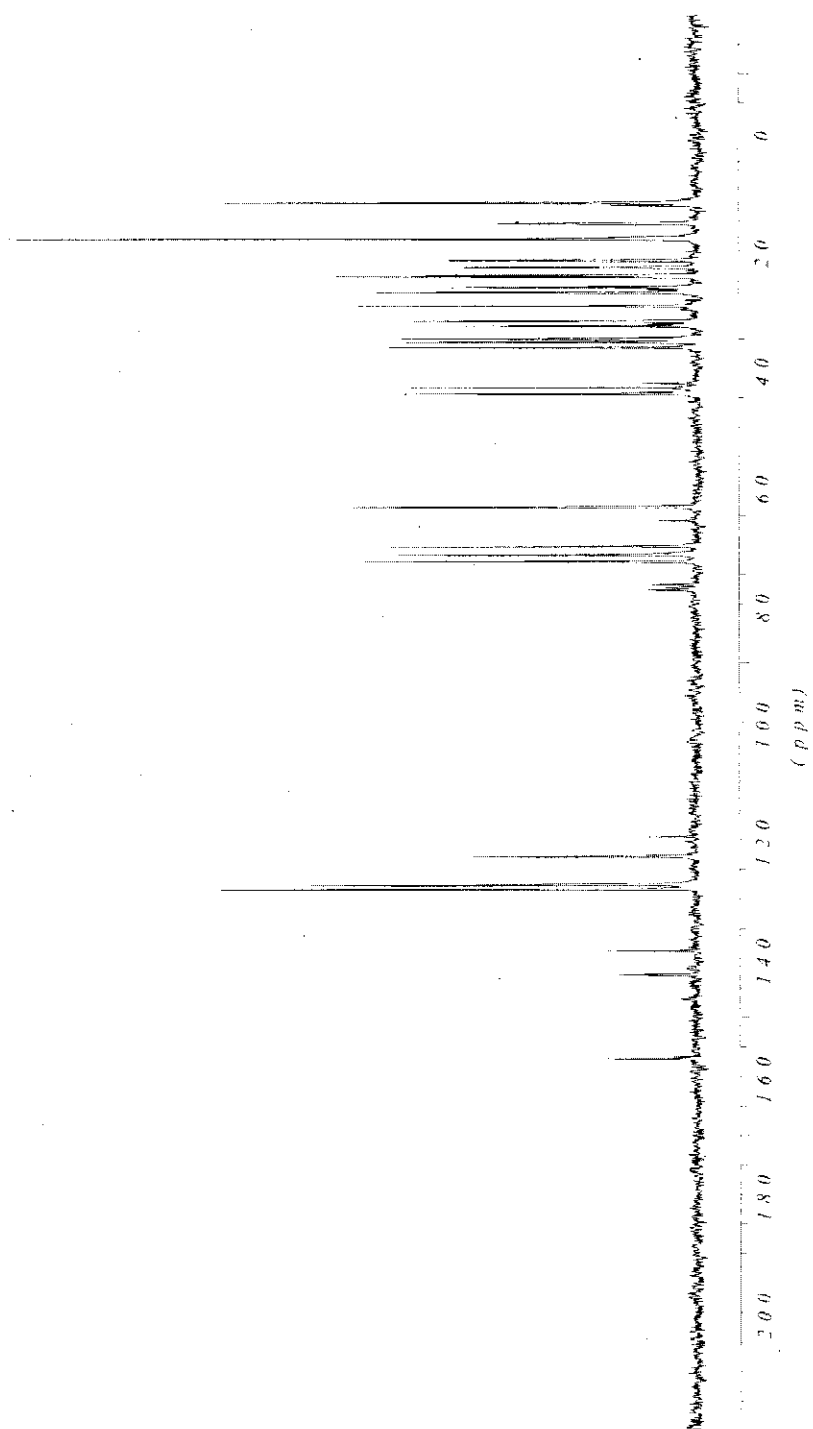
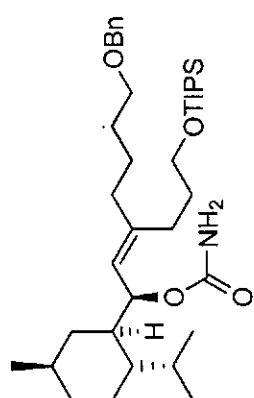


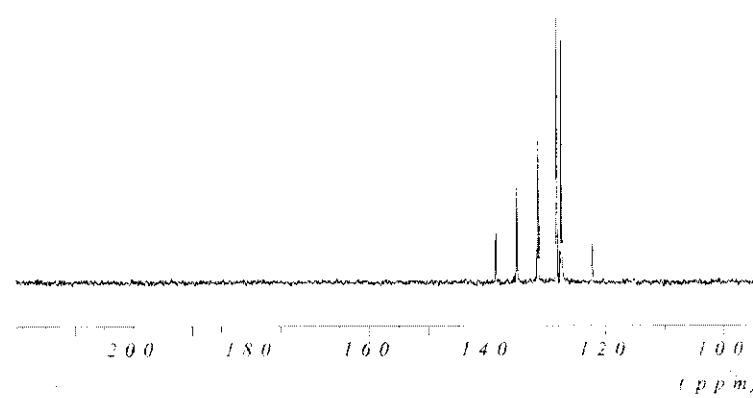
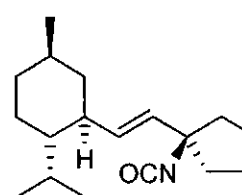


Diol monoprotégé (1-20)

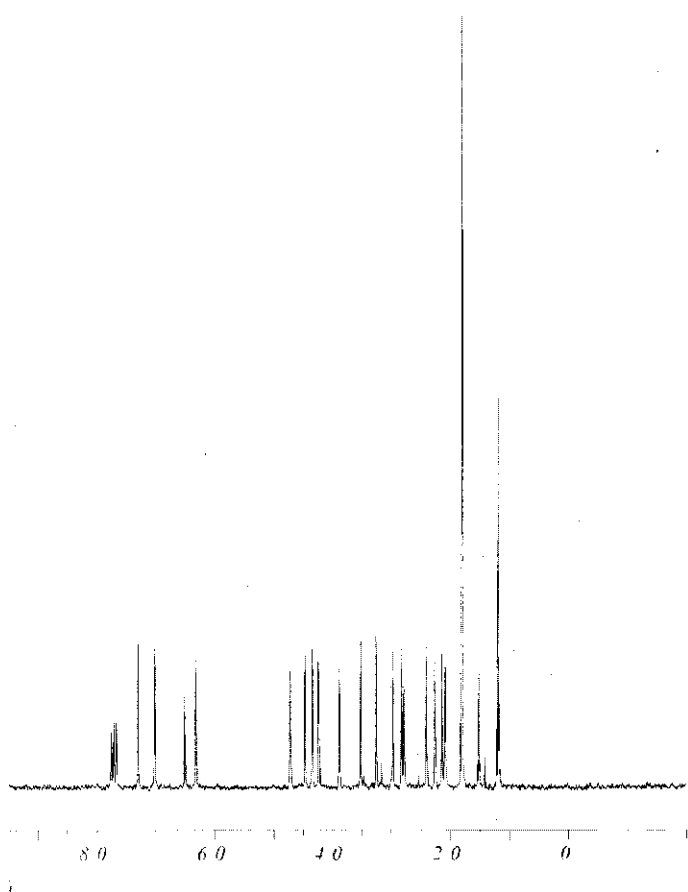
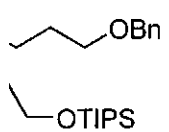


Carbamate allylique (1-22)

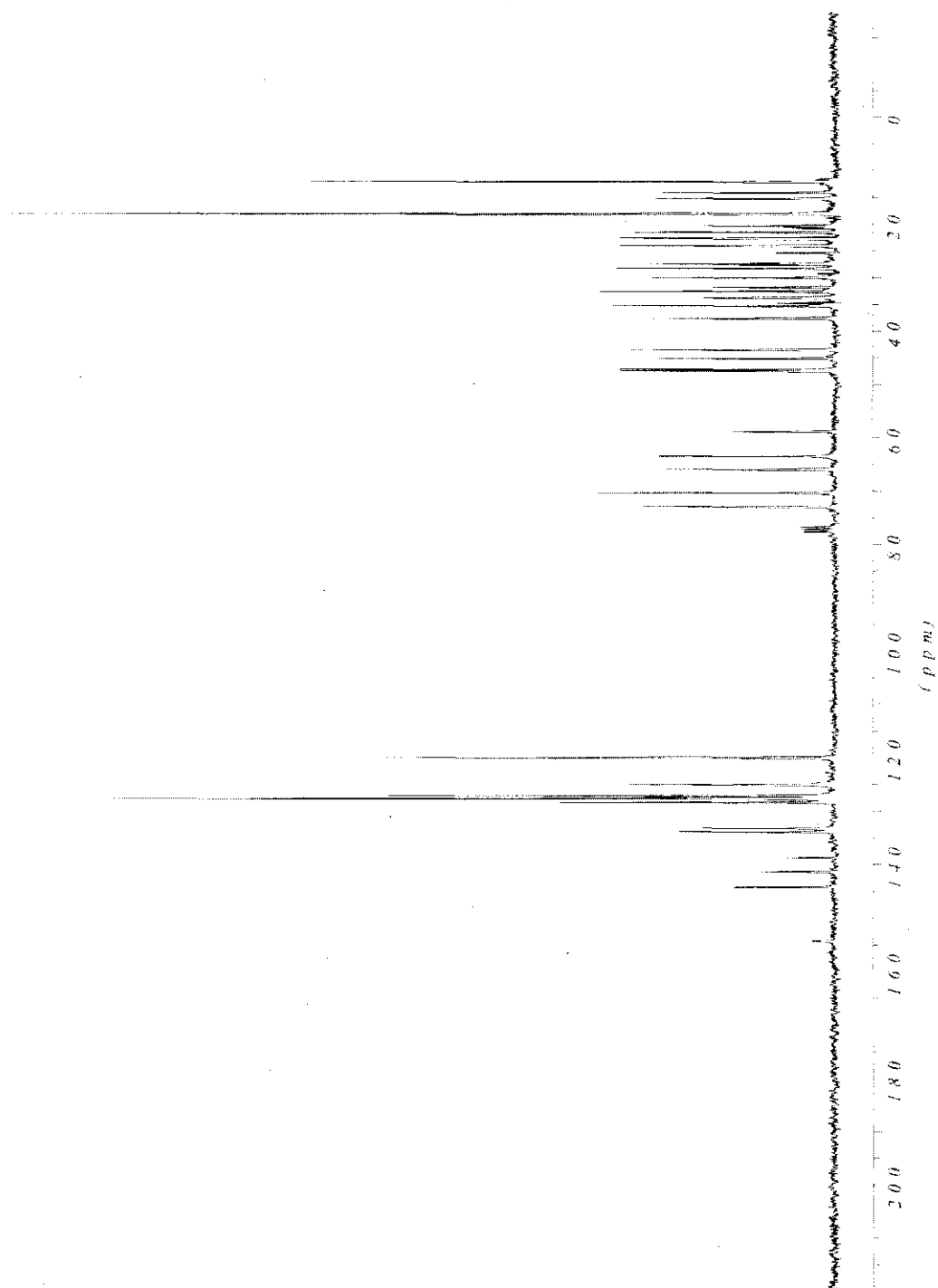
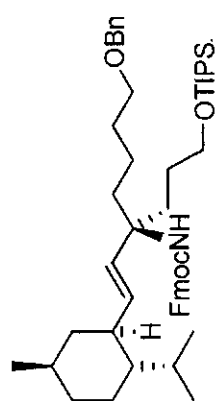




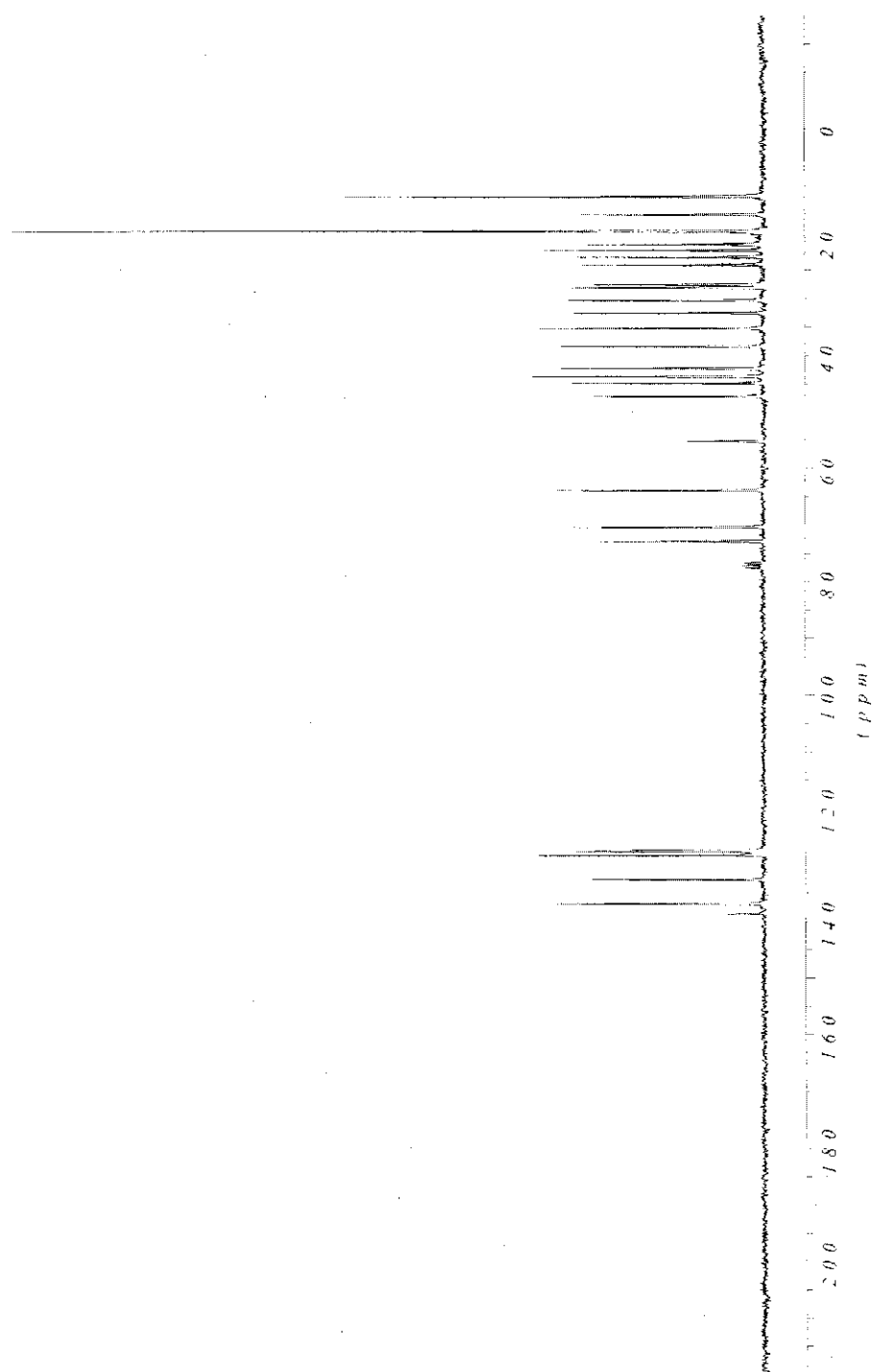
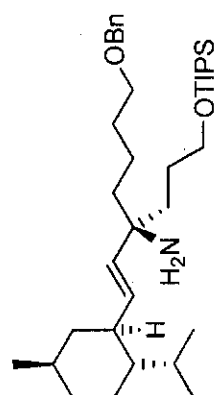
Isocyanate (1-24)

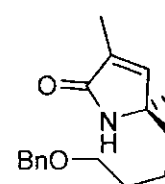


Carbamate (1-33)

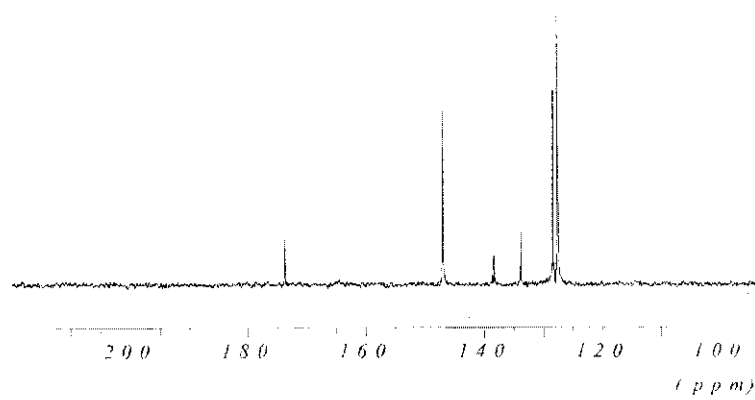


Amine allylique (1-34)

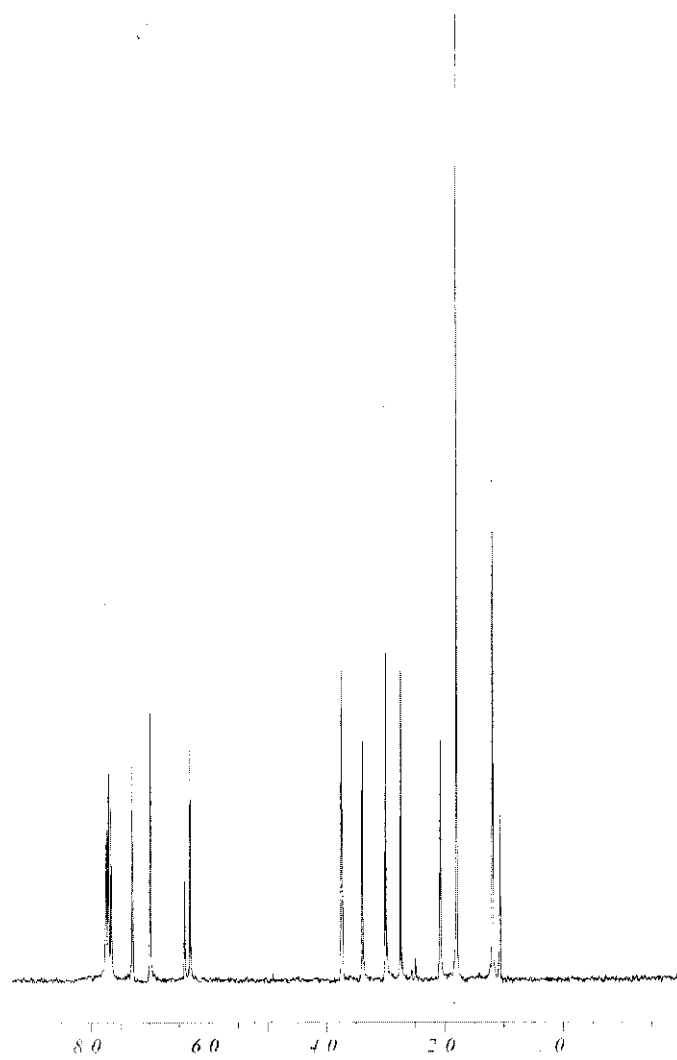
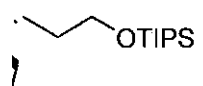


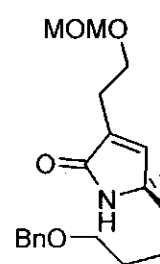


300

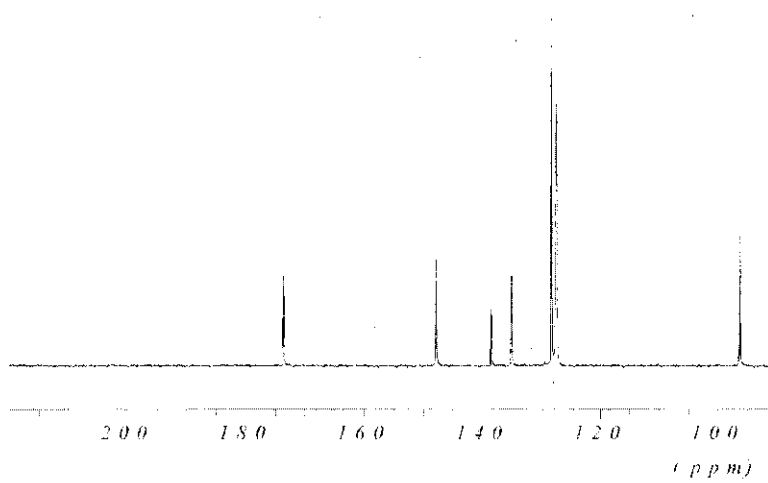


Pyrrolone (1-28)

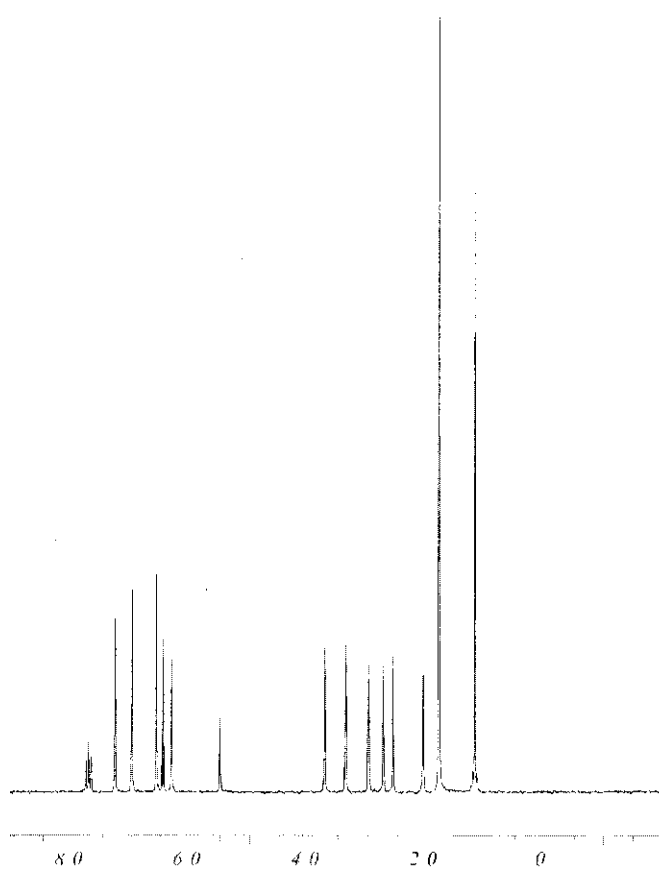
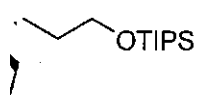




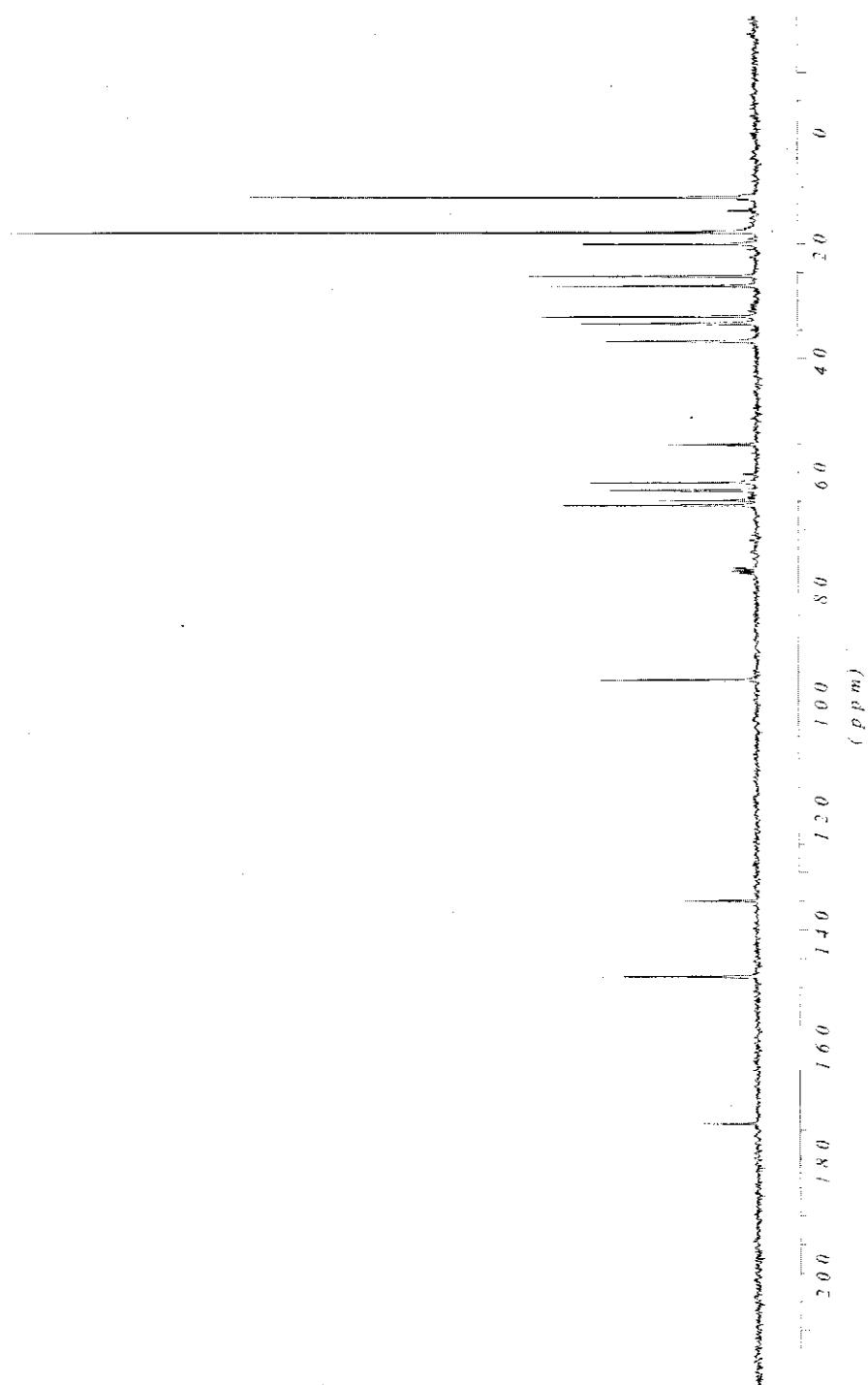
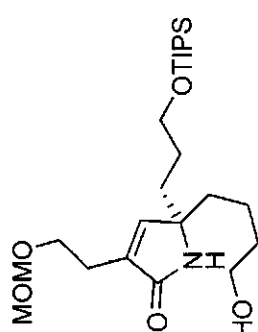
301



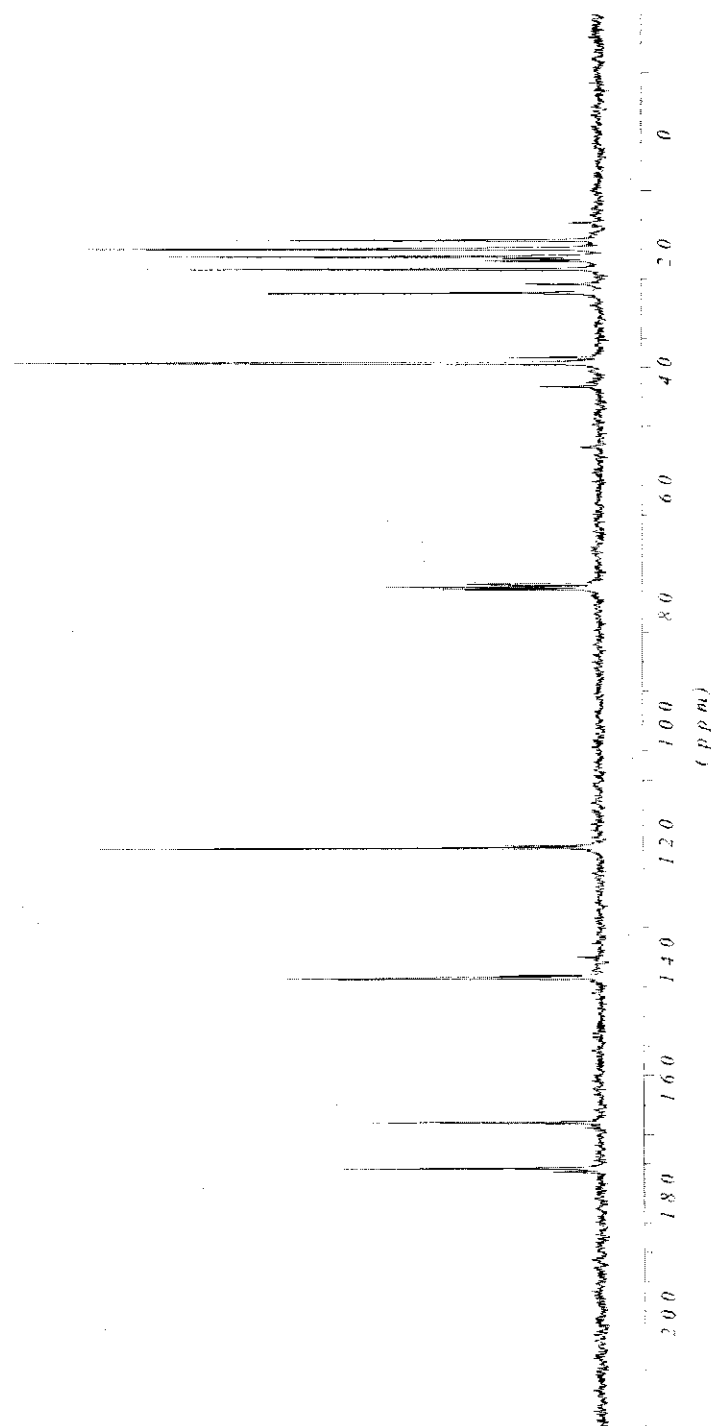
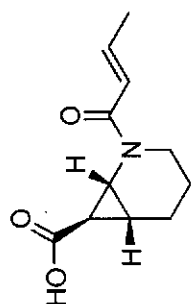
Pyrrolone (2-2)



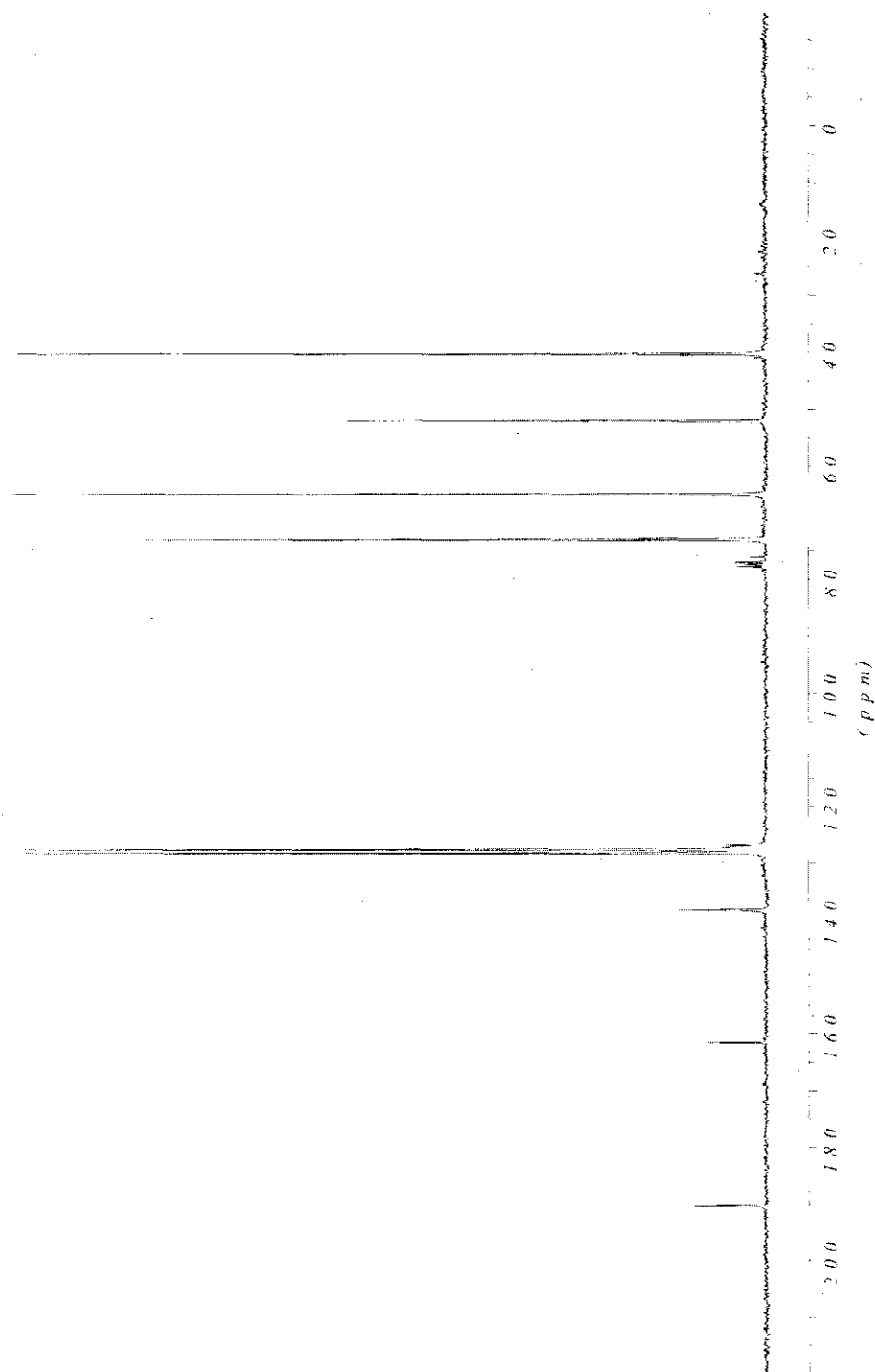
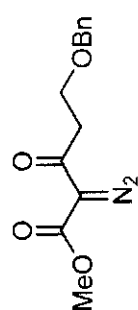
Alcool (2-24)



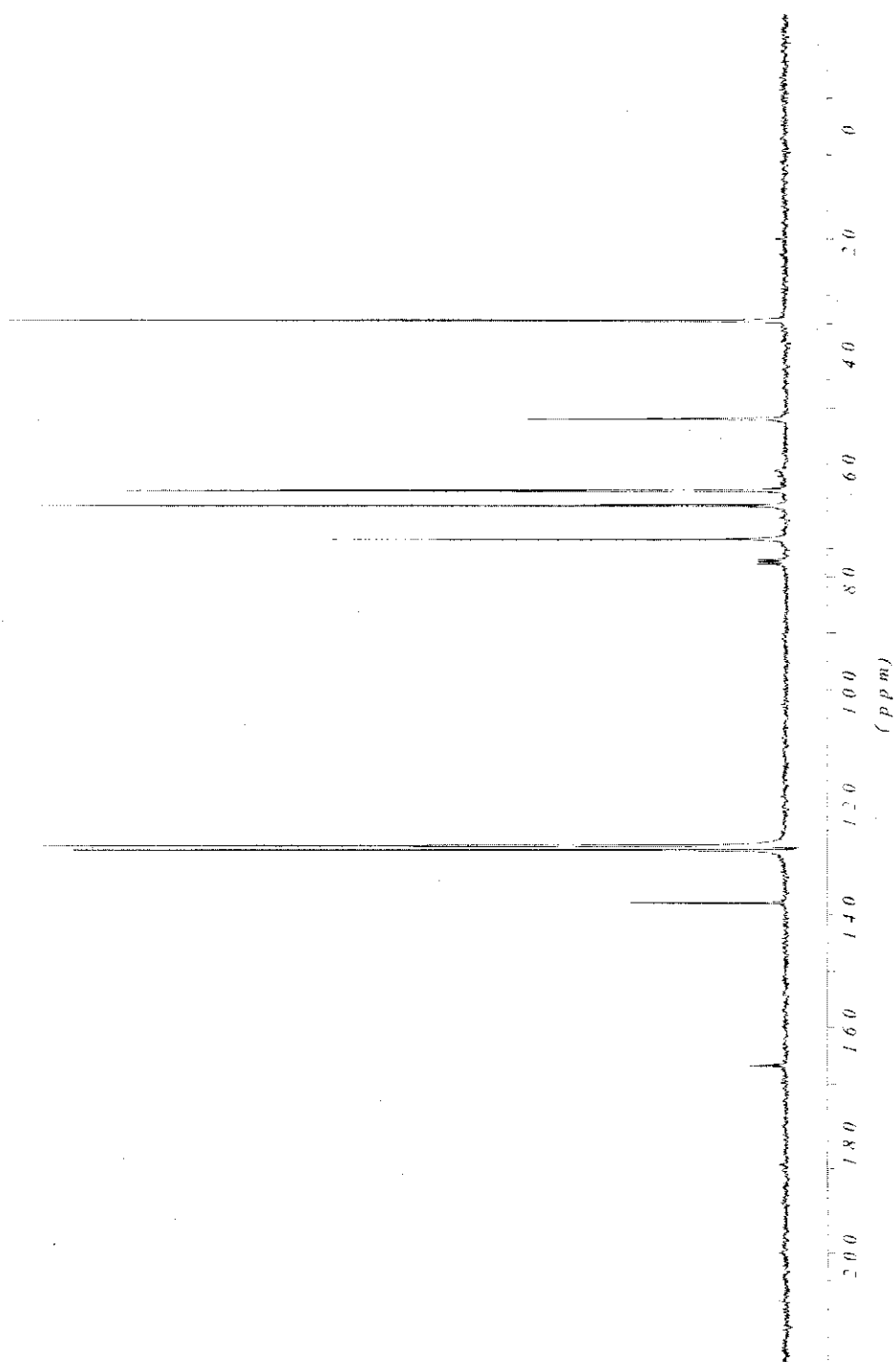
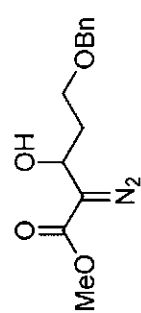
Cyclopropylacide (*rac*-2-30)



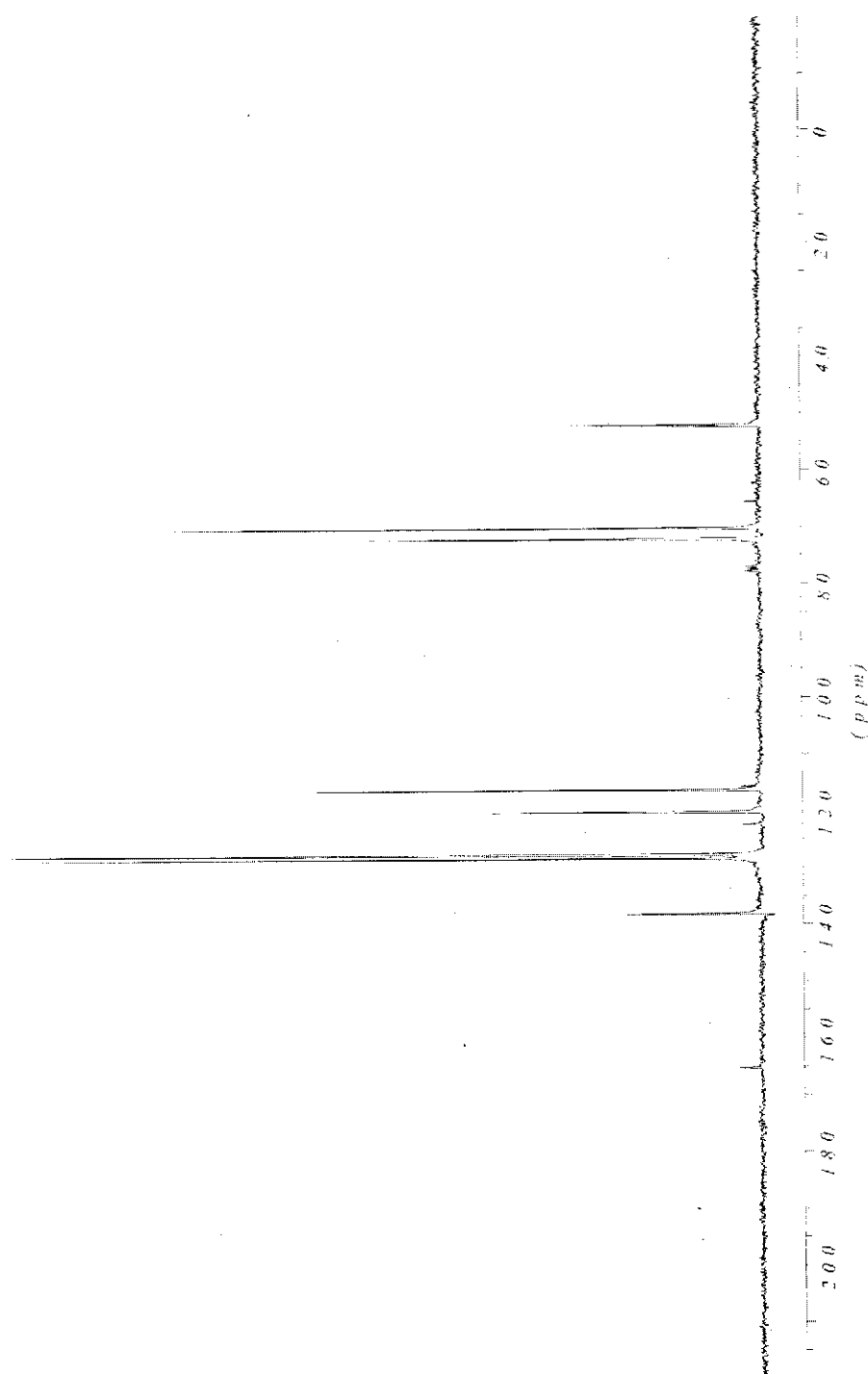
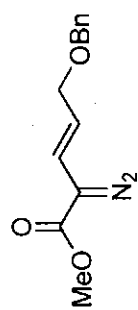
Diazocétoester (2-48)



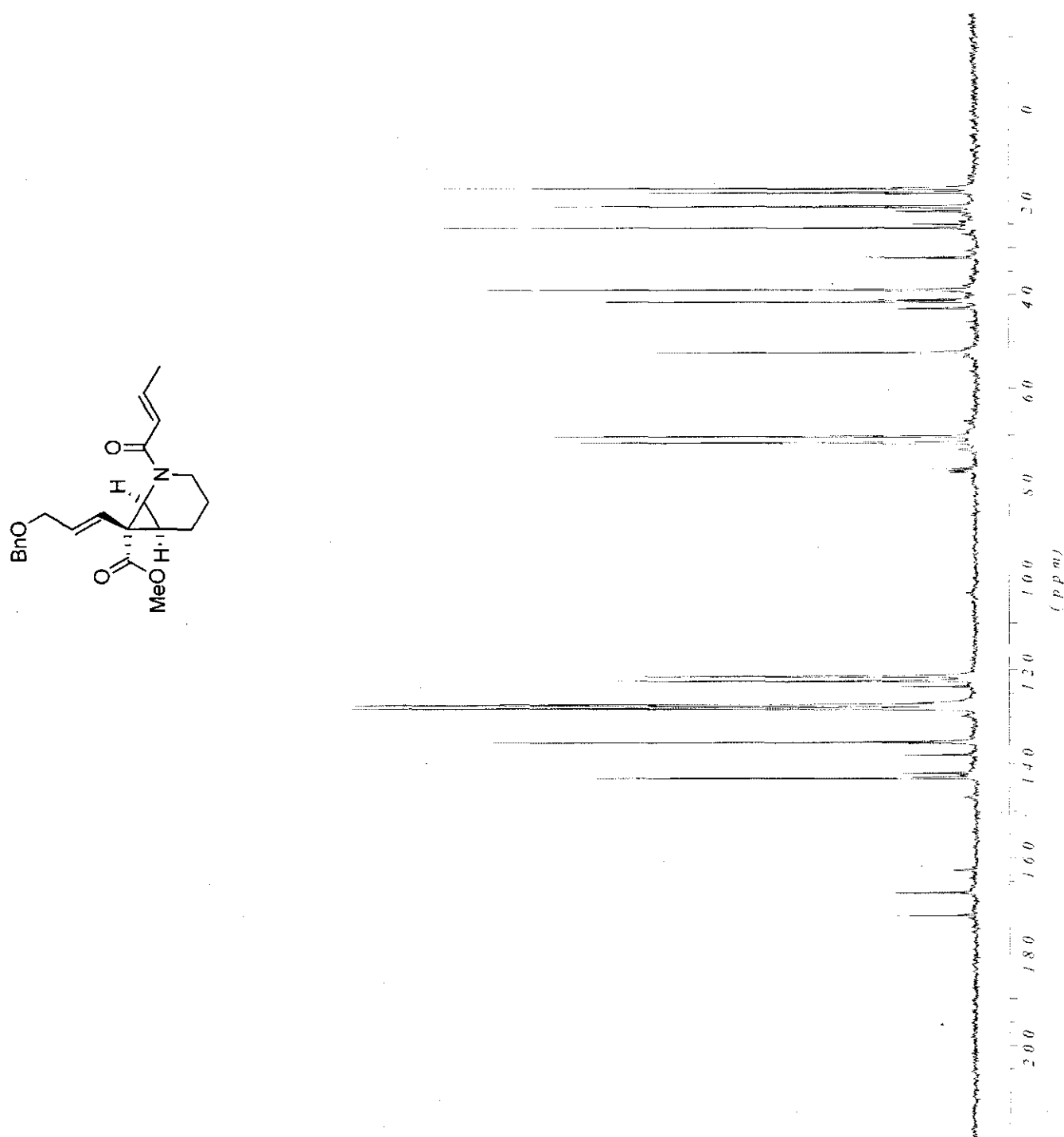
Hydroxydiazoester (2-49)



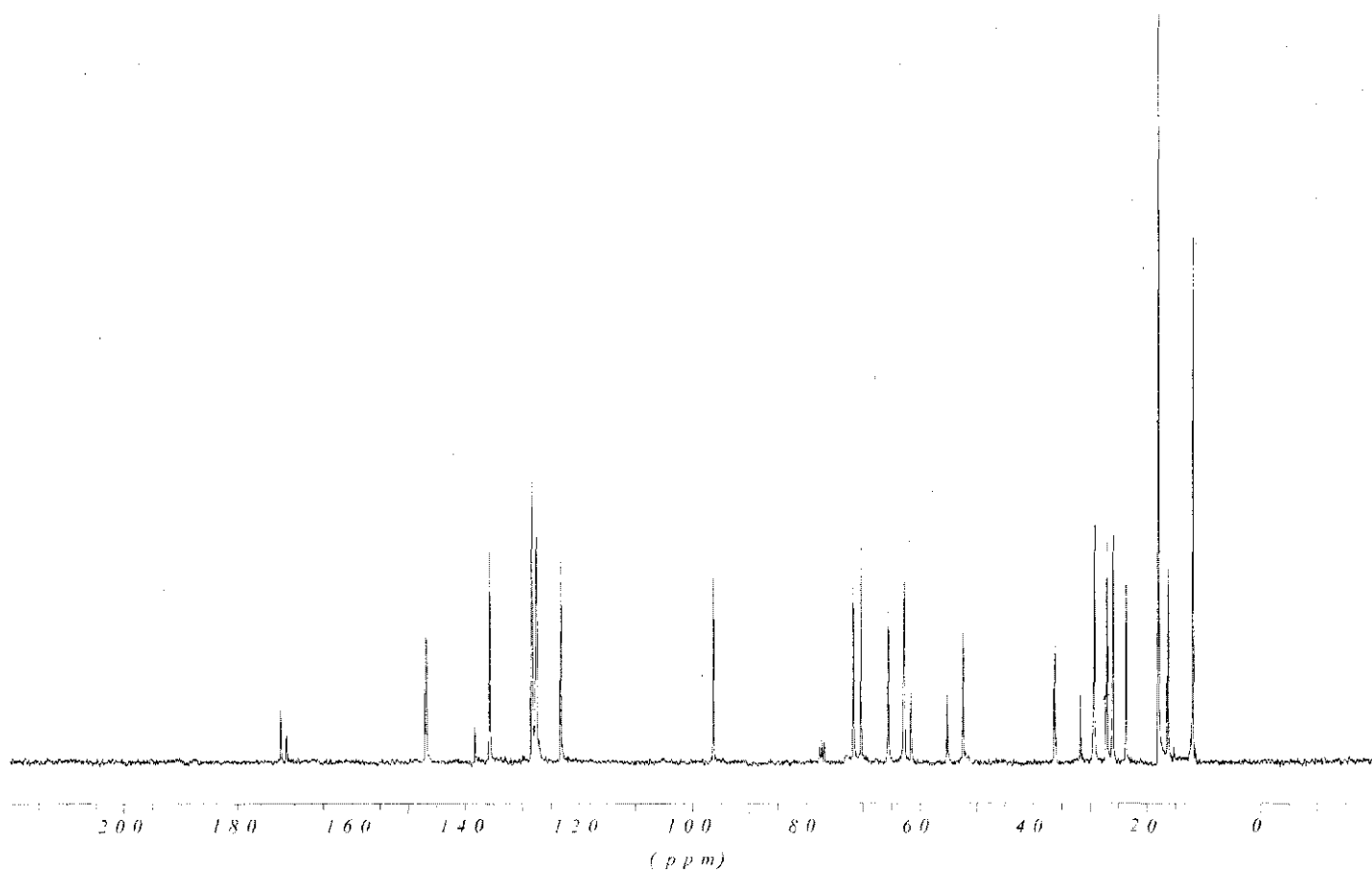
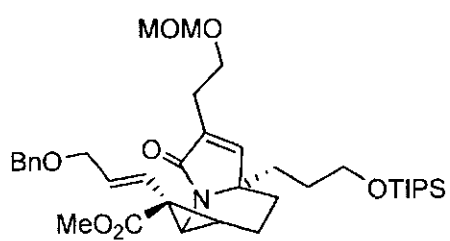
Vinyldiazoester (2-50)



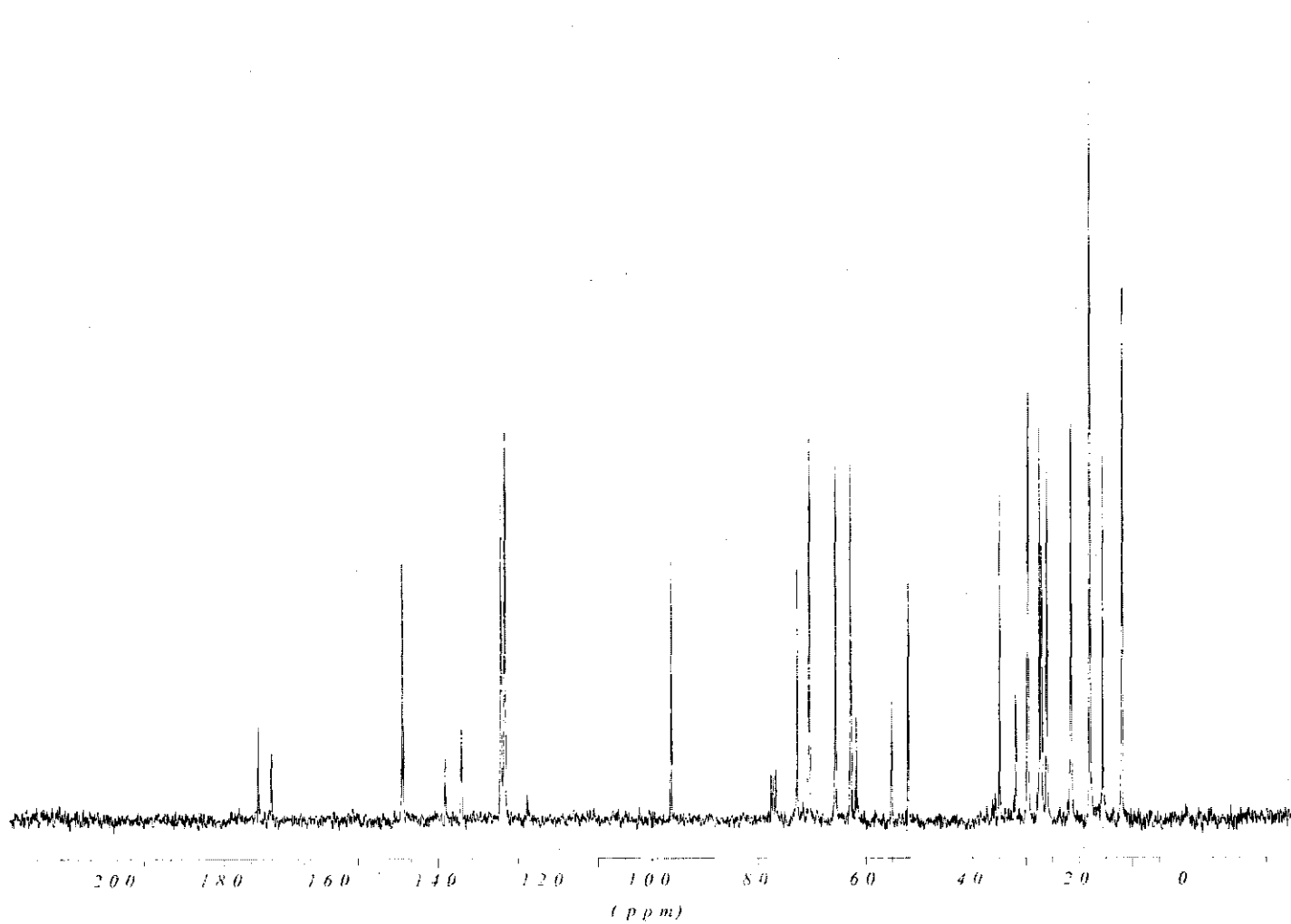
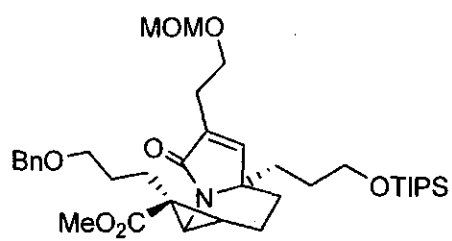
Vinylcyclopropane modèle (*rac*-2-51)

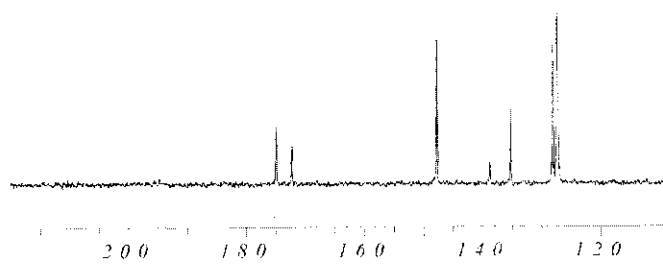


Vinylcyclopropane (2-52)

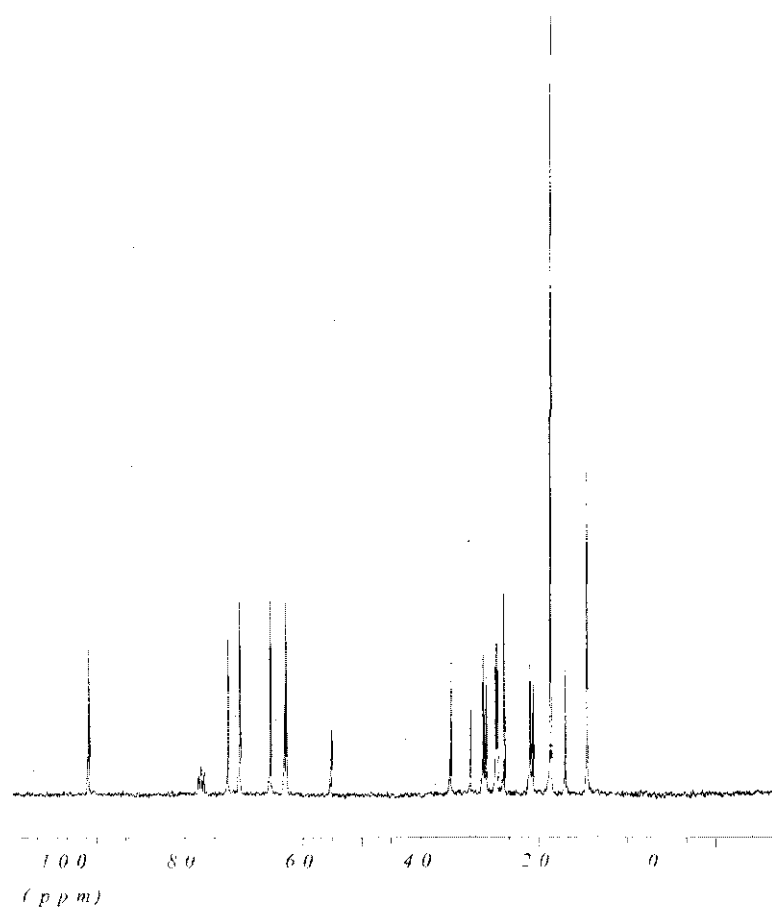
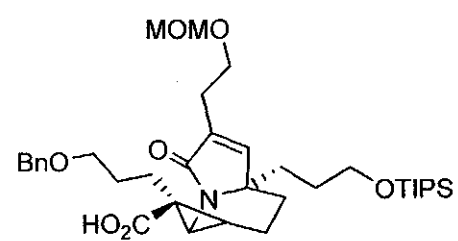


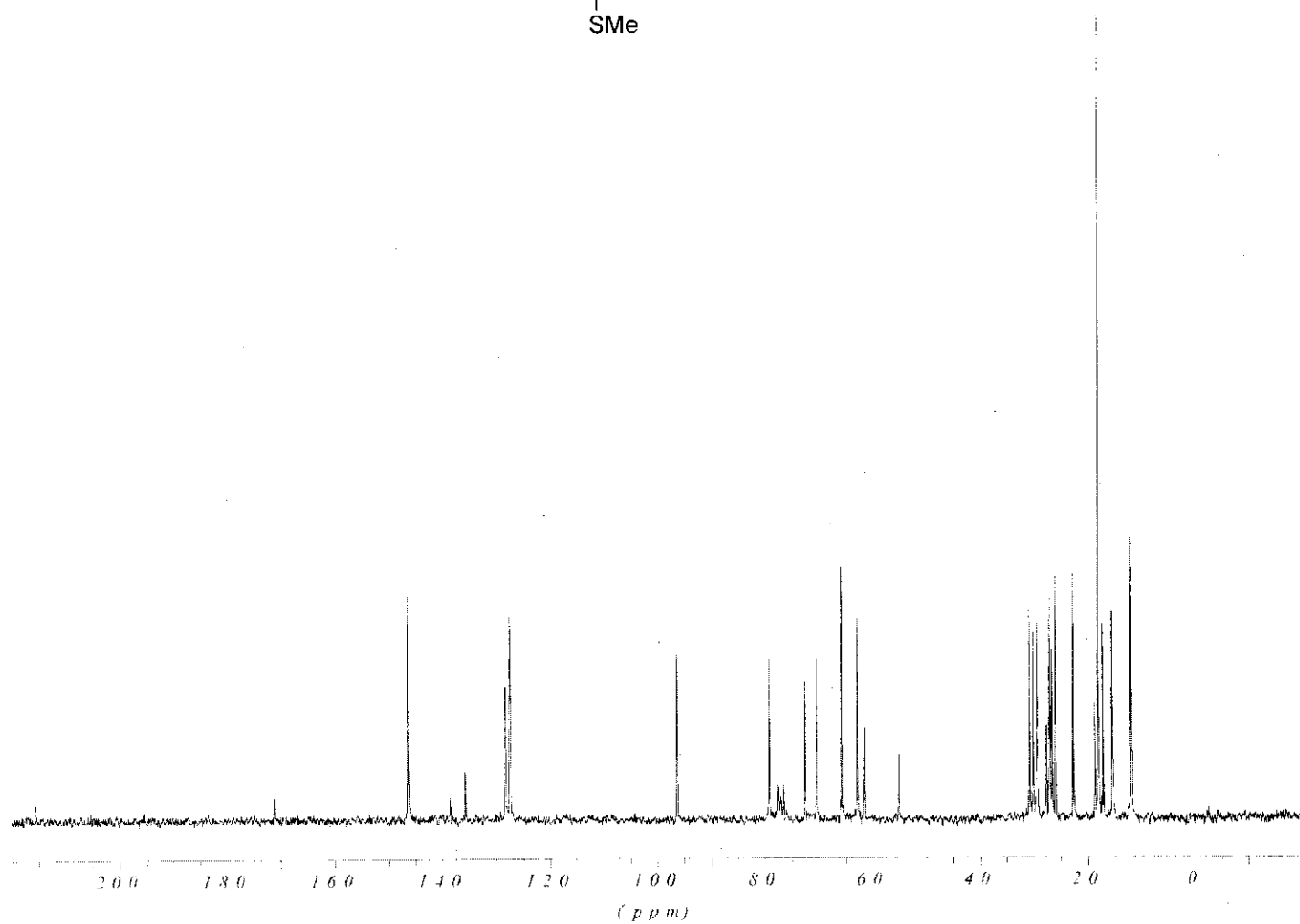
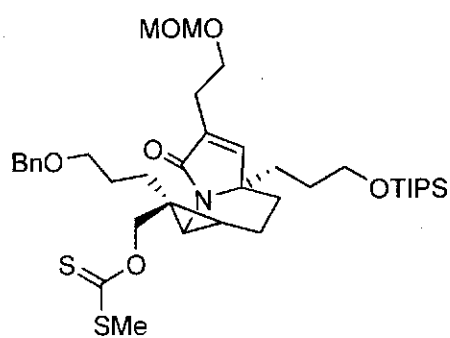
Cyclopropylester (2-53)



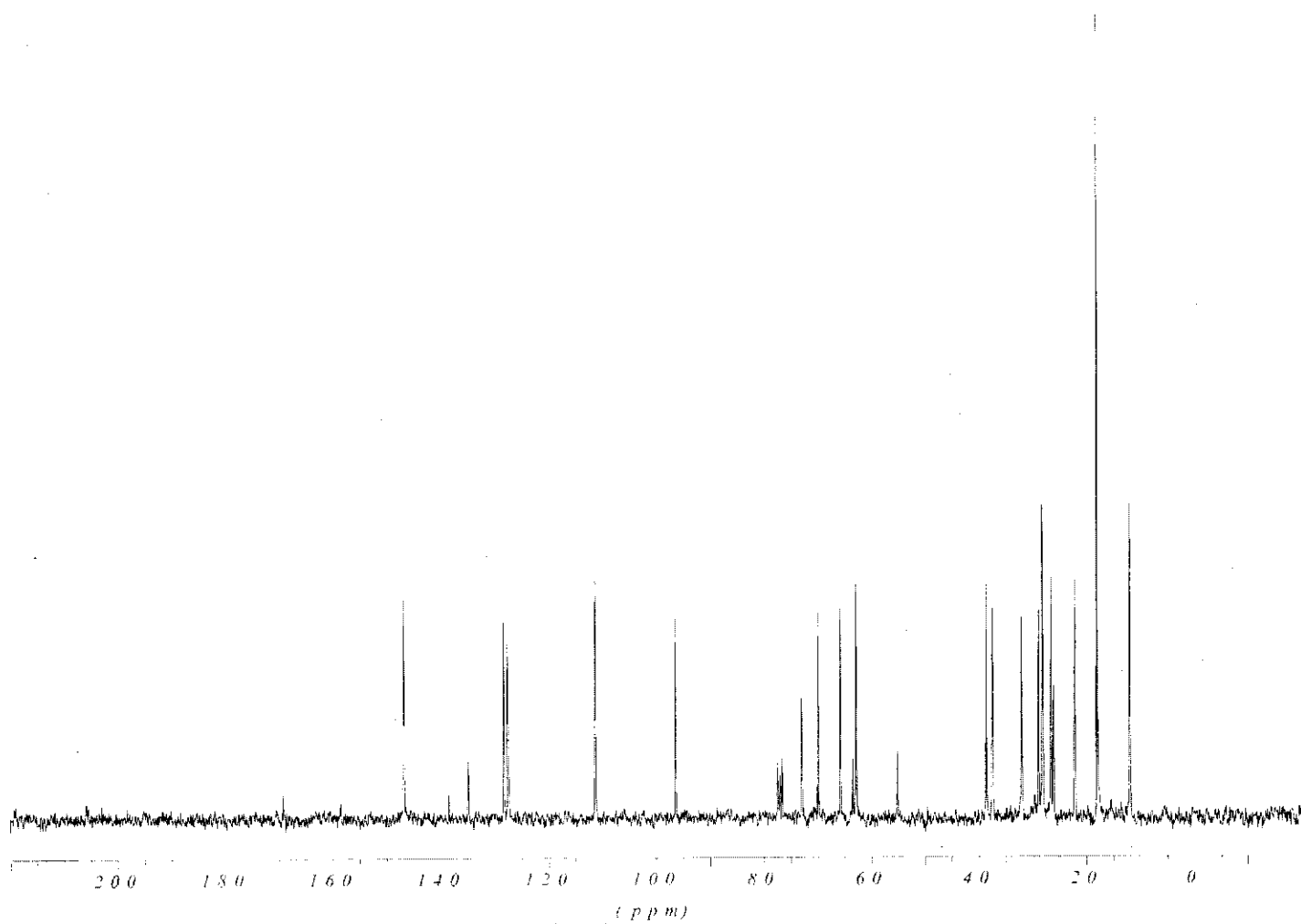
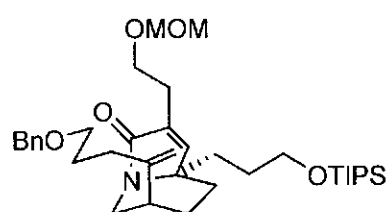


Cyclopropylacide (2-54)

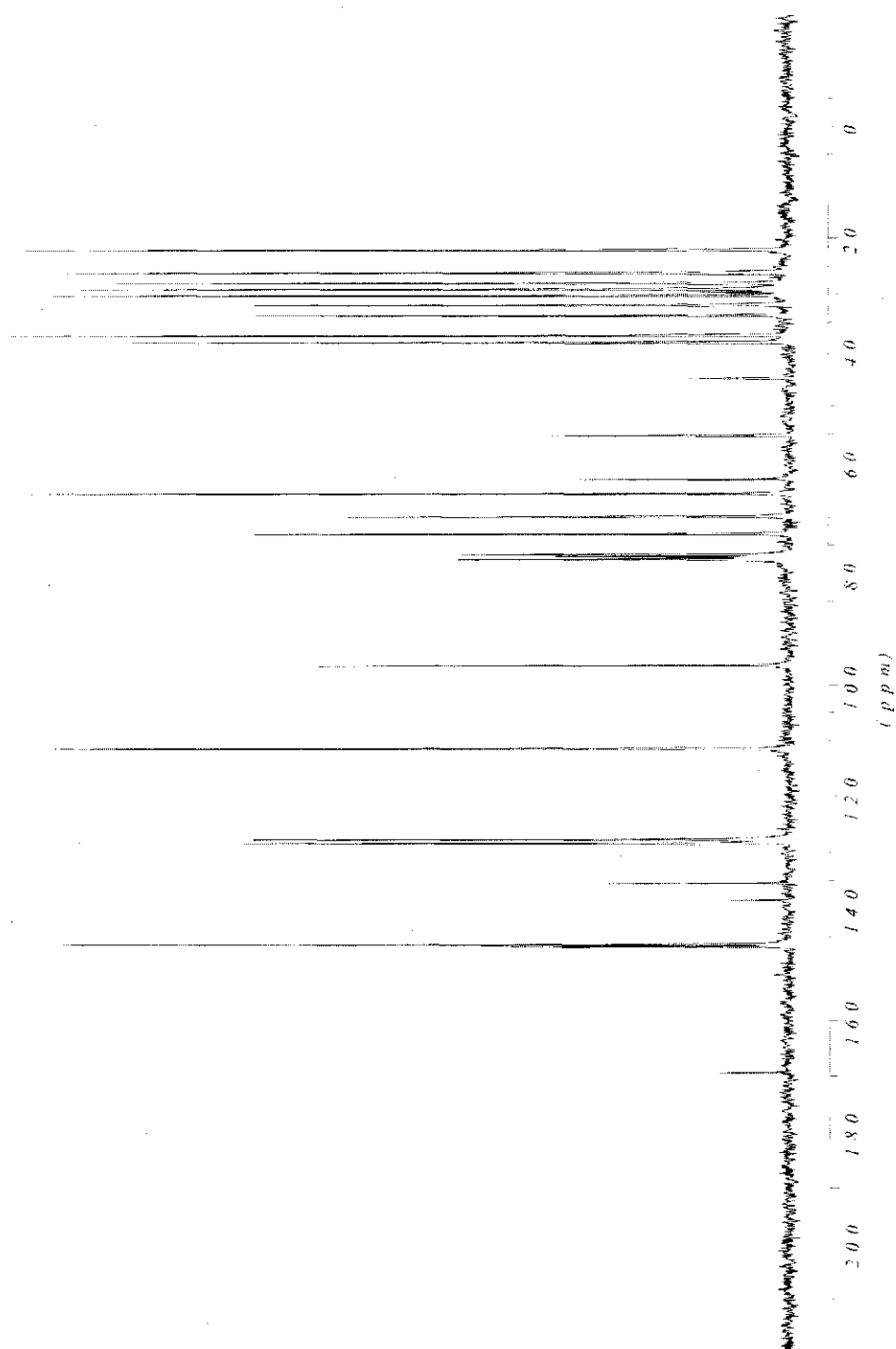
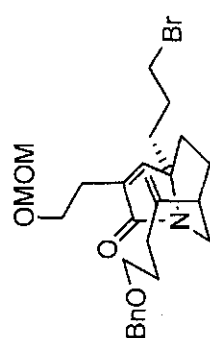




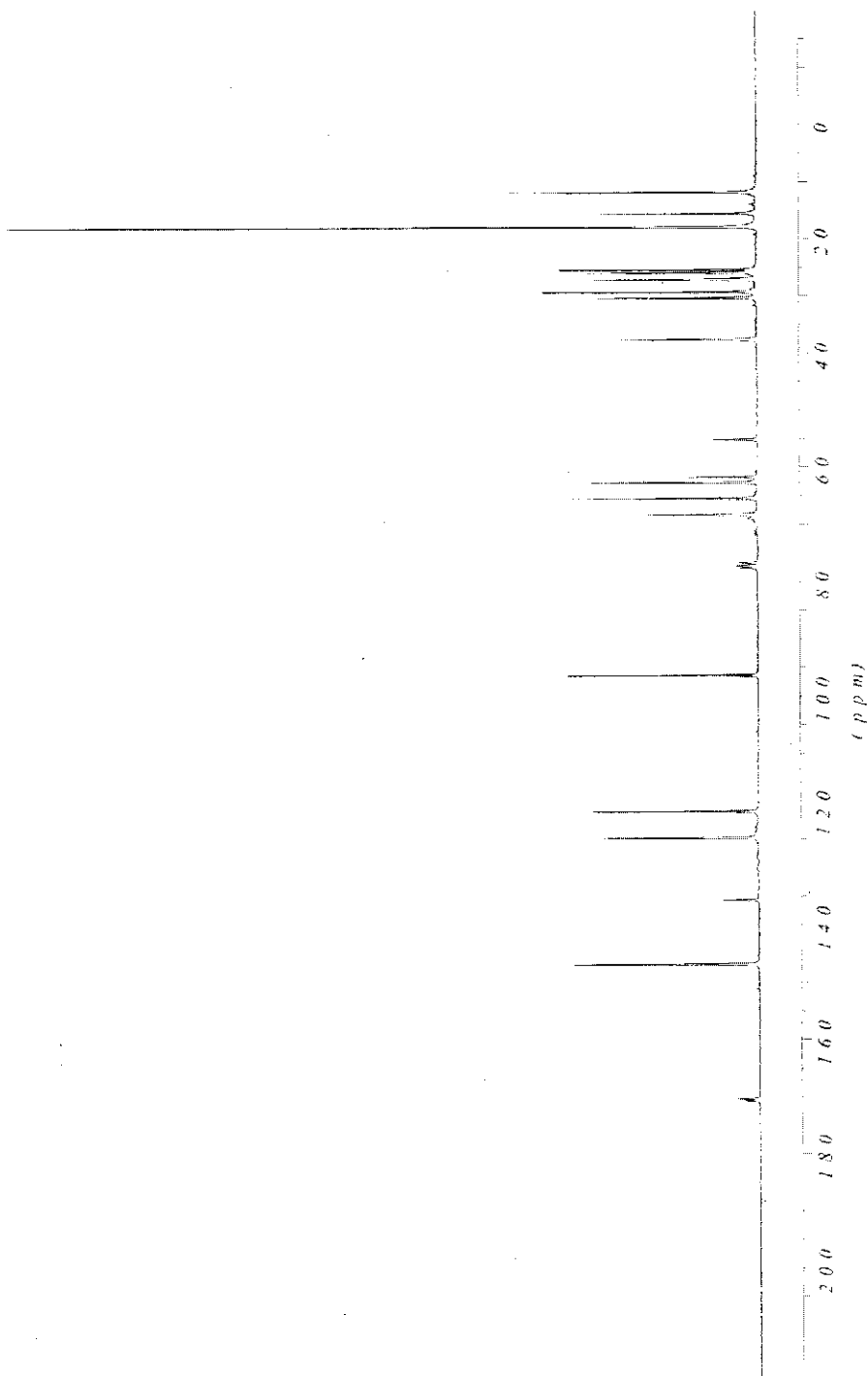
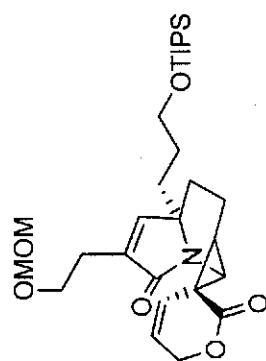
Produit fragmenté (2-5)



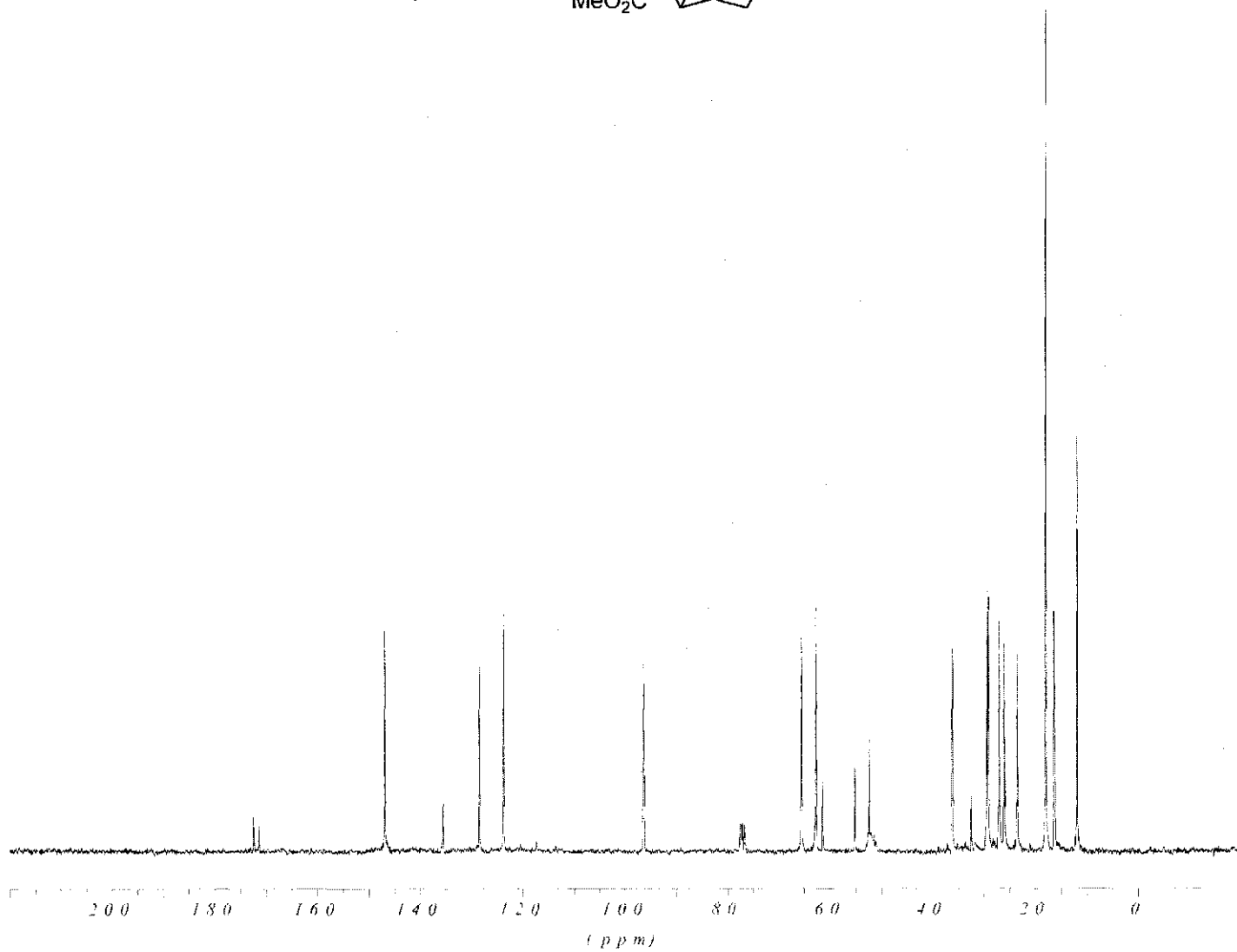
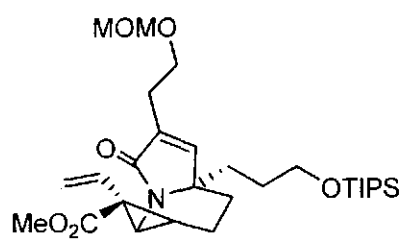
Bromure (3-30)



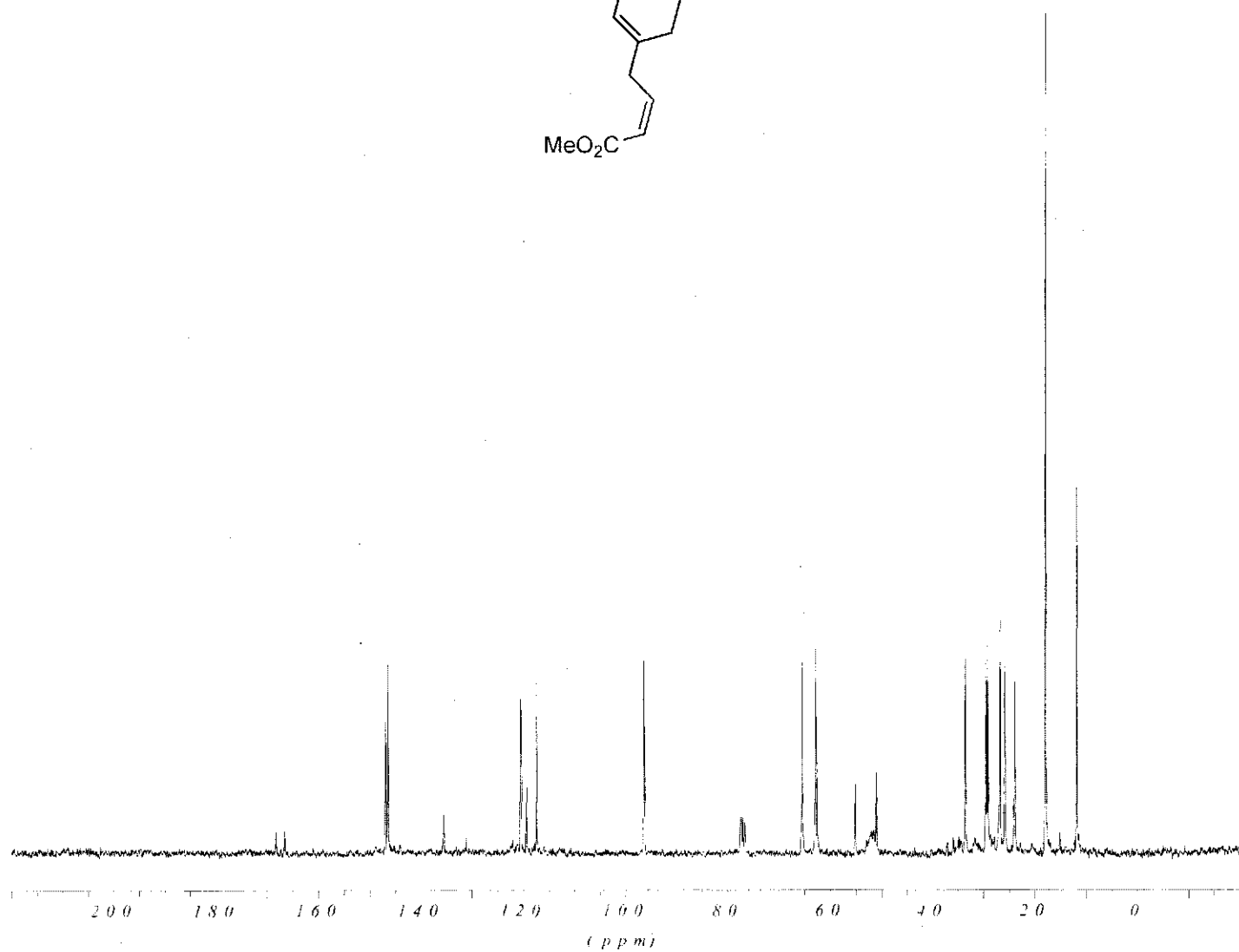
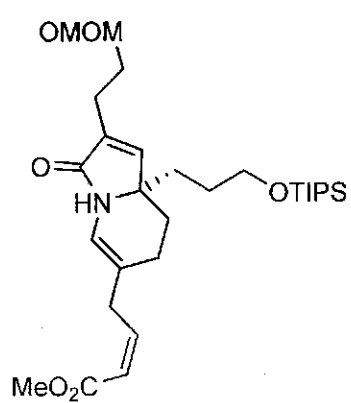
Cyclopropane (3-73)



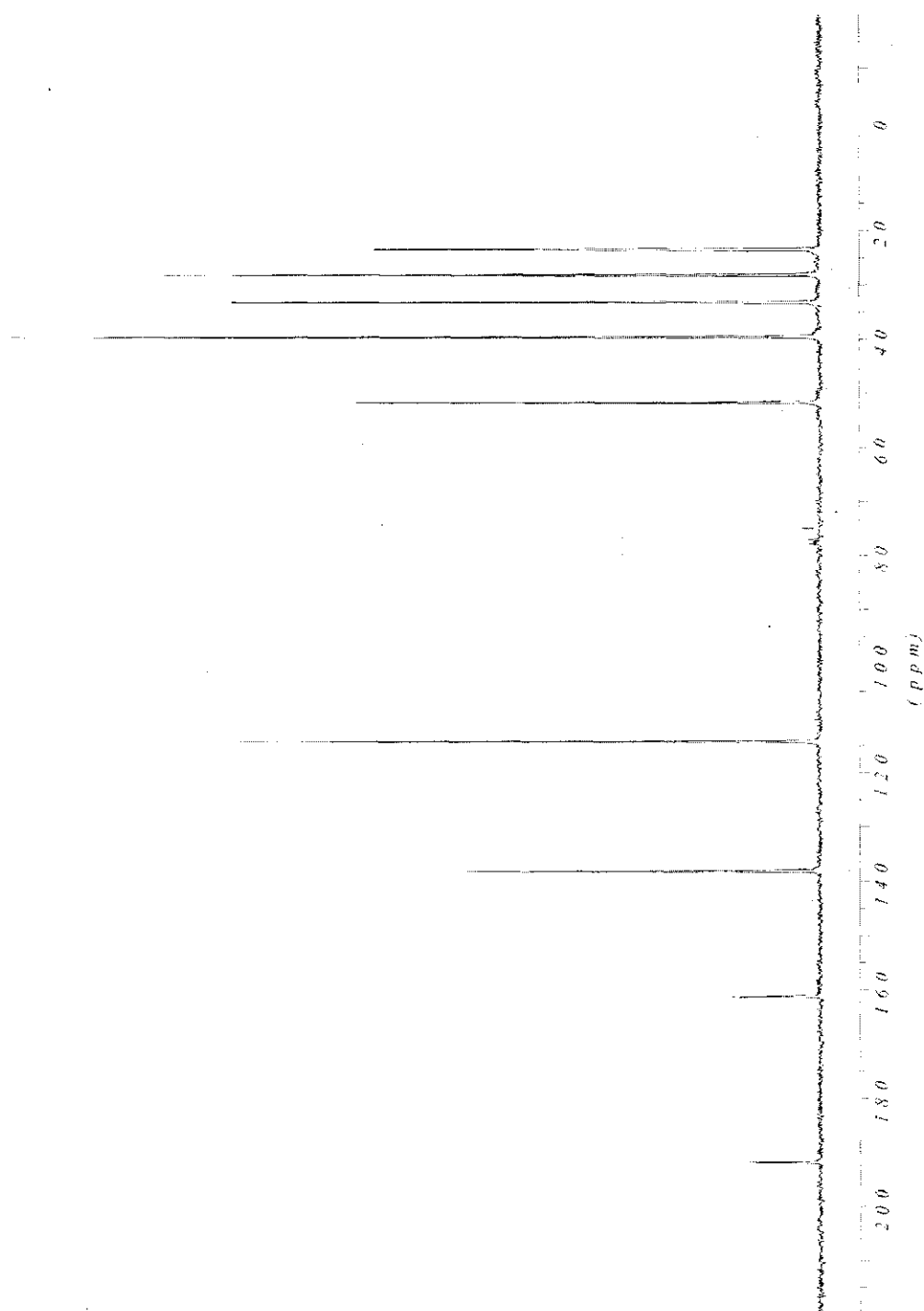
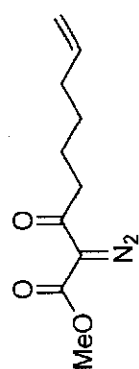
Vinylcyclopropane (3-77)



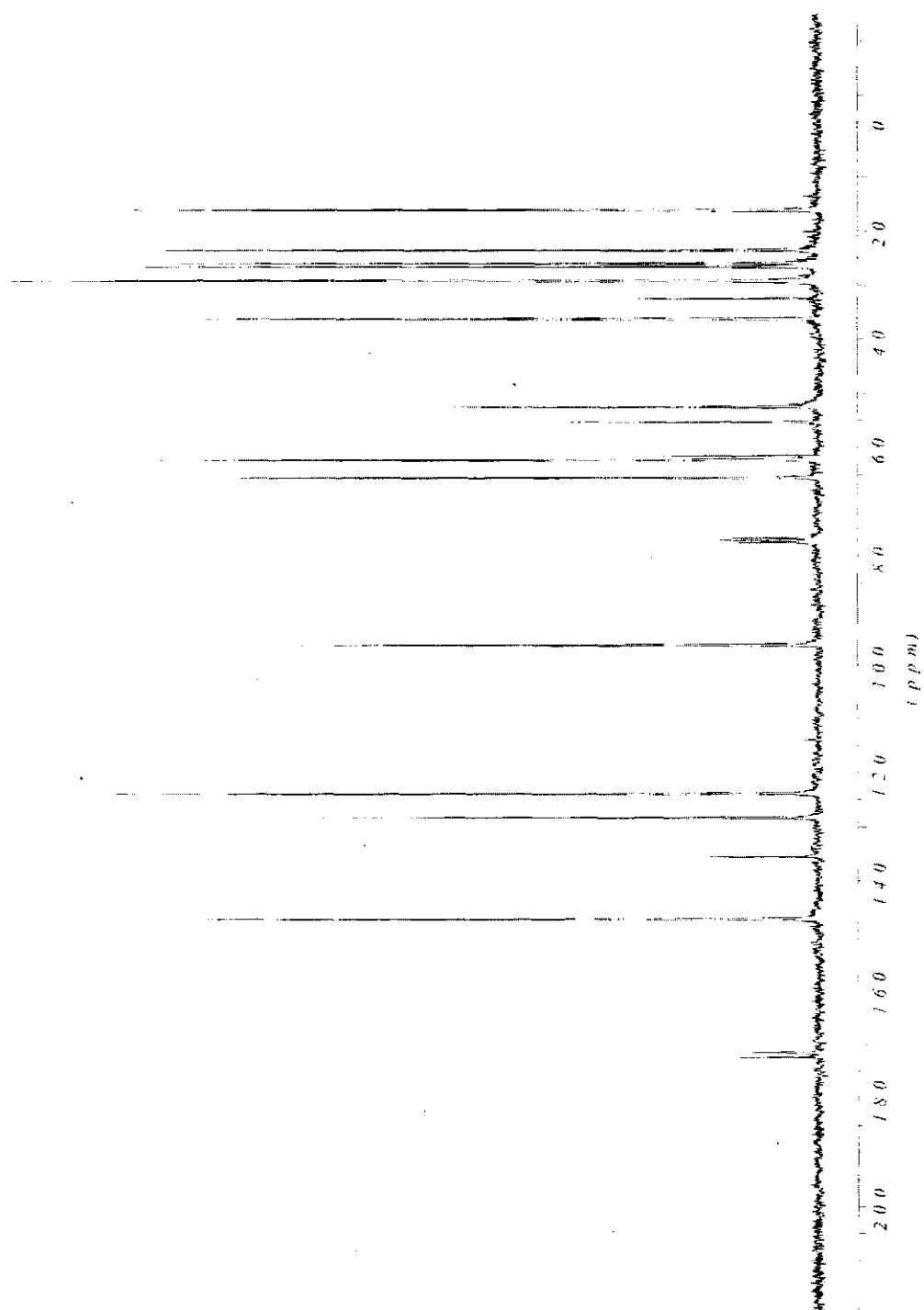
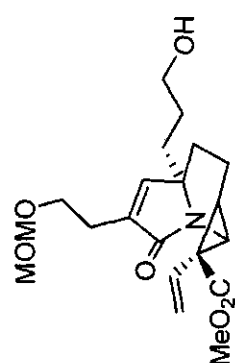
Produit d'addition vinylogue (3-78)



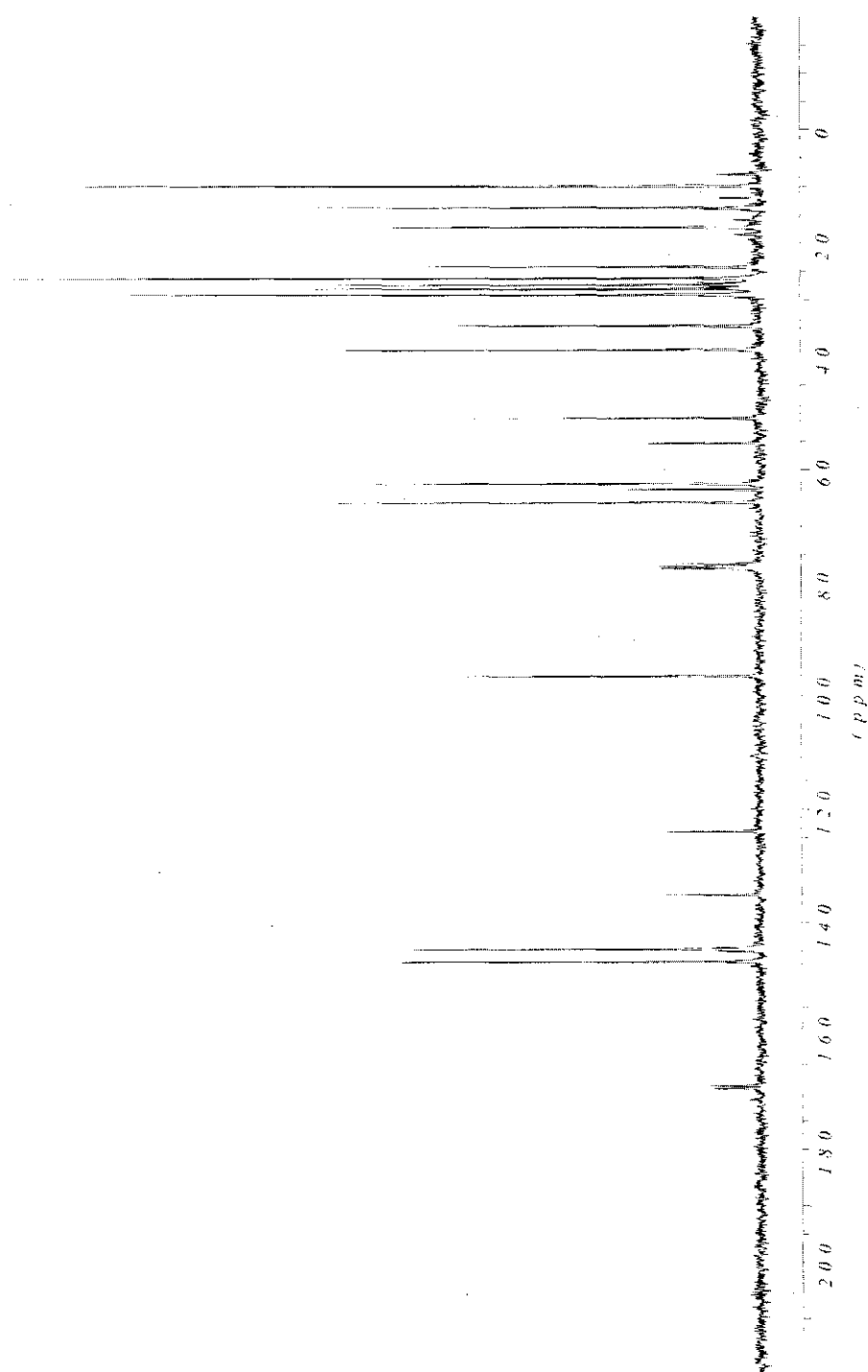
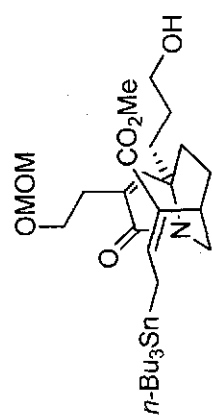
2-Diazo-3-oxonon-8-énoate de méthyle (3-91)



Alcool (3-98)

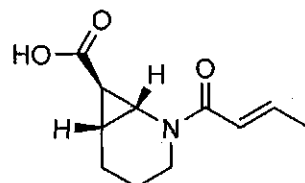


Allylstannane (3-99)



ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ *R4C-2-30*

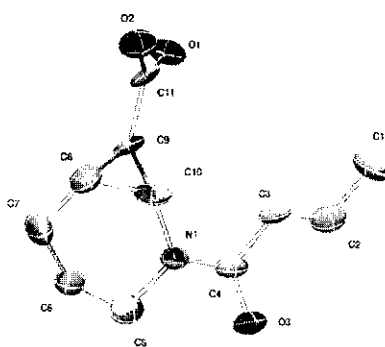
Cyclopropylacide (*rac*-2-30)



Crystallography:

Experimental : The crystals were grown by slow vapor diffusion of hexanes on a CH_2Cl_2 solution. One single crystal of 0.10 X 0.20 X 0.40 mm³ was mounted using a glass fiber on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using omega scans at 198(2) K. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F^2 with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model. The observed ration (28%) is low because no larger crystal could be grown to increase the diffraction intensity and data quality.

- (1) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.
- (2) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.
- (3) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.
- (4) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.



Ellipsoid probability set at 50%.

Table 1. Crystal data and structure refinement for jd4017.

Identification code	jd4017	
Empirical formula	C11 H15 N O3	
Formula weight	209.24	
Temperature	198(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21/a	
Unit cell dimensions	a = 7.952(2) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 17.221(11) Å	$\beta = 110.15(3)^\circ$.
	c = 8.306(4) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	1067.7(9) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.302 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.095 mm ⁻¹	
F(000)	448	
Crystal size	0.40 x 0.20 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	2.37 to 25.55°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, 0 ≤ k ≤ 20, 0 ≤ l ≤ 10	
Reflections collected	1950	
Independent reflections	1950 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 25.50°	97.5 %	
Absorption correction	Psi-Scan	
Max. and min. transmission	0.9906 and 0.9631	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	1950 / 0 / 138	
Goodness-of-fit on F ²	0.815	
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0937, wR2 = 0.1397	
R indices (all data)	R1 = 0.3291, wR2 = 0.1869	
Largest diff. peak and hole	0.284 and -0.247 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for jd4017. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	1720(9)2769(4)		7698(8)	58(2)
C(2)	2082(9)3411(5)		6656(8)	51(2)
C(3)	1930(8)4150(4)		6889(7)	38(2)
C(4)	2404(8)4750(4)		5872(8)	36(2)
C(5)	2998(9)6109(4)		5391(8)	47(2)
C(6)	4235(10)6647(4)		6711(8)	48(2)
C(7)	3311(11)7056(4)		7757(9)	62(2)
C(8)	2231(10)6506(4)		8401(8)	50(2)
C(9)	3005(8)5802(4)		9423(6)	33(2)
C(10)	1667(8)5743(4)		7609(7)	38(2)
C(11)	2335(10)5558(4)		10819(7)	35(2)
N(1)	2343(7)5490(3)		6265(6)	36(2)
O(1)	3431(6)5077(3)		11881(6)	49(1)
O(2)	962(6)5784(3)		10982(5)	48(1)
O(3)	2817(6)4544(2)		4591(5)	44(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for jd4017.

C(1)-C(2)	1.492(8)
C(2)-C(3)	1.299(8)
C(3)-C(4)	1.463(8)
C(4)-O(3)	1.268(6)
C(4)-N(1)	1.321(7)
C(5)-N(1)	1.482(7)
C(5)-C(6)	1.512(8)
C(6)-C(7)	1.493(8)
C(7)-C(8)	1.495(8)
C(8)-C(10)	1.468(8)
C(8)-C(9)	1.485(8)
C(9)-C(11)	1.494(8)
C(9)-C(10)	1.519(7)

C(10)-N(1)	1.463(7)
C(11)-O(2)	1.210(7)
C(11)-O(1)	1.301(7)
C(3)-C(2)-C(1)	126.4(6)
C(2)-C(3)-C(4)	123.3(6)
O(3)-C(4)-N(1)	121.3(6)
O(3)-C(4)-C(3)	118.7(6)
N(1)-C(4)-C(3)	120.0(6)
N(1)-C(5)-C(6)	109.6(5)
C(7)-C(6)-C(5)	112.5(6)
C(6)-C(7)-C(8)	111.6(5)
C(10)-C(8)-C(9)	61.9(4)
C(10)-C(8)-C(7)	122.0(6)
C(9)-C(8)-C(7)	123.0(6)
C(8)-C(9)-C(11)	119.0(6)
C(8)-C(9)-C(10)	58.5(4)
C(11)-C(9)-C(10)	115.8(5)
N(1)-C(10)-C(8)	118.2(6)
N(1)-C(10)-C(9)	117.4(5)
C(8)-C(10)-C(9)	59.6(4)
O(2)-C(11)-O(1)	123.3(6)
O(2)-C(11)-C(9)	124.9(7)
O(1)-C(11)-C(9)	111.8(6)
C(4)-N(1)-C(10)	122.0(5)
C(4)-N(1)-C(5)	121.7(5)
C(10)-N(1)-C(5)	116.3(5)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for jd4017. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22} U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	61(6)	65(6)66(5)	23(4)	44(5)	11(5)

C(2)	44(5)	74(6)46(5)	-5(4)	28(4)	5(5)
C(3)	32(4)	63(5)25(3)	-9(4)	19(3)	-7(4)
C(4)	25(4)	61(5)24(4)	1(4)	11(3)	-2(4)
C(5)	33(4)	69(5)44(5)	-6(4)	19(4)	-10(4)
C(6)	58(5)	51(5)44(4)	-2(4)	31(4)	-9(4)
C(7)	100(7)	33(4)74(6)	4(4)	55(5)	-1(5)
C(8)	63(6)	47(5)52(5)	-9(4)	37(4)	5(5)
C(9)	34(4)	51(5)14(3)	-6(3)	8(3)	12(4)
C(10)	25(4)	65(5)33(4)	11(4)	22(3)	17(4)
C(11)	44(5)	45(5)19(3)	-14(3)	13(4)	3(4)
N(1)	37(4)	46(4)28(3)	-2(3)	16(3)	-10(3)
O(1)	47(3)	63(3)44(3)	16(3)	25(3)	8(3)
O(2)	38(3)	70(4)42(3)	-4(3)	20(2)	2(3)
O(3)	39(3)	67(3)26(3)	-5(2)	13(2)	-5(3)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for jd4017.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	1294	2987	8577	87
H(1B)	2825	2475	8250	87
H(1C)	804	2423	6950	87
H(2)	2462	3266	5733	62
H(3)	1488	4309	7764	45
H(5A)	1969	6407	4621	57
H(5B)	3646	5874	4686	57
H(6A)	5250	6343	7483	57
H(6B)	4730	7037	6120	57
H(7A)	2514	7462	7049	75
H(7B)	4216	7314	8744	75
H(8)	1303	6769	8770	60
H(9)	4282	5679	9586	40
H(10)	428	5572	7491	46
H(1)	2941	4640	11804	73

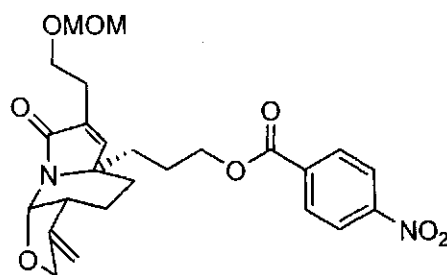
Table 6. Torsion angles [°] for jd4017.

C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	176.5(6)
C(2)-C(3)-C(4)-O(3)	7.2(10)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-174.8(7)
N(1)-C(5)-C(6)-C(7)	-62.5(7)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	47.5(8)
C(6)-C(7)-C(8)-C(10)	-19.7(10)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	55.4(9)
C(10)-C(8)-C(9)-C(11)	-104.1(6)
C(7)-C(8)-C(9)-C(11)	144.2(6)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-111.7(7)
C(9)-C(8)-C(10)-N(1)	-107.0(6)
C(7)-C(8)-C(10)-N(1)	6.3(10)
C(7)-C(8)-C(10)-C(9)	113.2(8)
C(8)-C(9)-C(10)-N(1)	108.2(7)
C(11)-C(9)-C(10)-N(1)	-142.1(6)
C(11)-C(9)-C(10)-C(8)	109.6(7)
C(8)-C(9)-C(11)-O(2)	16.1(10)
C(10)-C(9)-C(11)-O(2)	-50.7(9)
C(8)-C(9)-C(11)-O(1)	-162.6(6)
C(10)-C(9)-C(11)-O(1)	130.7(6)
O(3)-C(4)-N(1)-C(10)	172.6(5)
C(3)-C(4)-N(1)-C(10)	-5.3(9)
O(3)-C(4)-N(1)-C(5)	-8.8(10)
C(3)-C(4)-N(1)-C(5)	173.3(6)
C(8)-C(10)-N(1)-C(4)	157.8(6)
C(9)-C(10)-N(1)-C(4)	89.4(8)
C(8)-C(10)-N(1)-C(5)	-20.9(8)
C(9)-C(10)-N(1)-C(5)	-89.2(7)
C(6)-C(5)-N(1)-C(4)	-130.8(6)
C(6)-C(5)-N(1)-C(10)	47.9(7)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

ANNEXE 4 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ 2-73

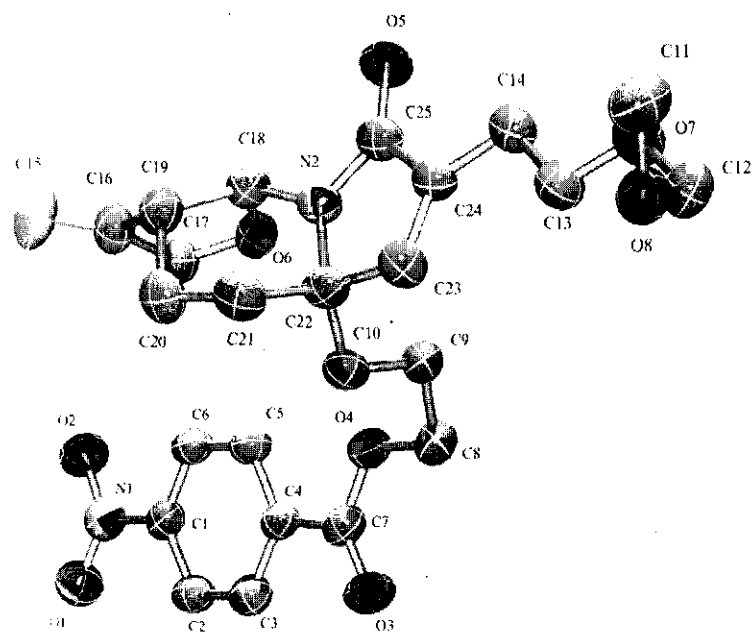
Ester *p*-nitrobenzoïque (2-73)



Crystallography:

Experimental : The crystals were grown by slow evaporation of a CH_2Cl_2 :EtOH (1:2) solution at room temperature. One single crystal of $0.05 \times 0.30 \times 0.70 \text{ mm}^3$ was mounted using a glass fiber on the goniometer at 293(2) K. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using ω scans. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. Data were reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs, solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F^2 with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model.

- (1) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.
- (2) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.
- (3) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.
- (4) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.



Ellipsoid probability set at 30%.

Table 1. Crystal data and structure refinement for jd01.

Identification code	jd01	
Empirical formula	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₈	
Formula weight	486.52	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54176 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 6.856(6) Å	α = 92.68(5)°.
	b = 12.955(9) Å	β = 91.95(6)°.
	c = 13.682(7) Å	γ = 99.11(6)°.
Volume	1197.5(14) Å ³	
Z	2	

Density (calculated) 1.349 Mg/m³
 Absorption coefficient 0.843 mm⁻¹
 F(000) 516
 Crystal size 0.75 x 0.30 x 0.05 mm³
 Theta range for data collection 3.24 to 69.98°
 Index ranges -8 ≤ h ≤ 8, 0 ≤ k ≤ 15, -16 ≤ l ≤ 16
 Reflections collected 4414
 Independent reflections 4414 [R(int) = 0.0000]
 Completeness to theta = 69.98° 97.1 %
 Absorption correction Empirical
 Max. and min. transmission 0.9966 and 0.4349
 Refinement method Full-matrix least-squares on F²
 Data / restraints / parameters 4414 / 0 / 318
 Goodness-of-fit on F² 0.988
 Final R indices [I > 2σ(I)] R1 = 0.0920, wR2 = 0.2722
 R indices (all data) R1 = 0.1633, wR2 = 0.3221
 Extinction coefficient 0.0023(13)
 Largest diff. peak and hole 0.283 and -0.277 e.Å⁻³

Table 2. Atomic coordinates (× 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² × 10³) for jd01. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	6740(7)	6210(3)	9760(4)	78(1)
C(2)	4833(7)	6429(4)	9839(4)	85(1)
C(3)	3549(8)	6220(4)	9049(4)	85(1)
C(4)	4113(7)	5790(4)	8181(4)	77(1)
C(5)	6043(7)	5592(4)	8111(4)	87(1)
C(6)	7356(7)	5798(4)	8910(4)	81(1)
C(7)	2625(7)	5558(4)	7350(4)	82(1)
C(8)	2042(8)	4946(4)	5691(4)	96(2)
C(9)	2559(8)	3981(4)	5151(4)	86(1)
C(10)	2032(7)	2986(4)	5707(3)	81(1)
C(11)	-2741(10)	-603(5)	552(5)	122(2)
C(12)	-2257(9)	1176(5)	876(5)	106(2)

C(13)	144(9)1456(5)	2169(4)	98(2)
C(14)	2341(7)1648(4)	2425(3)	84(1)
C(15)	7987(11)1422(5)	7964(5)	134(2)
C(16)	7066(8)1846(4)	7275(4)	91(1)
C(17)	7263(8)2994(4)	7136(4)	89(1)
C(18)	6182(7)2087(4)	5651(4)	83(1)
C(19)	5710(8)1319(4)	6462(4)	91(2)
C(20)	3521(8)1166(4)	6740(4)	96(2)
C(21)	2103(7)1056(4)	5856(4)	92(2)
C(22)	2507(7)1996(4)	5213(4)	83(1)
C(23)	1468(7)1792(4)	4225(4)	89(1)
C(24)	2729(7)1780(3)	3505(3)	75(1)
C(25)	4783(7)1952(4)	3949(4)	81(1)
N(1)	8126(7)6410(3)	10622(4)	92(1)
N(2)	4598(5)2093(3)	4944(3)	77(1)
O(1)	7528(7)6724(3)	11395(3)	113(1)
O(2)	9825(6)6252(4)	10526(3)	122(1)
O(3)	933(6)5702(3)	7415(3)	111(1)
O(4)	3362(5)5182(3)	6556(2)	88(1)
O(5)	6329(5)1964(3)	3539(3)	108(1)
O(6)	6704(5)3100(2)	6140(3)	88(1)
O(7)	-227(6)1369(3)	1158(3)	109(1)
O(8)	-3247(6)225(3)	1120(3)	108(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for jd01.

C(1)-C(6)	1.364(6)
C(1)-C(2)	1.387(7)
C(1)-N(1)	1.476(7)
C(2)-C(3)	1.360(7)
C(3)-C(4)	1.382(7)
C(4)-C(5)	1.392(6)
C(4)-C(7)	1.488(7)
C(5)-C(6)	1.381(7)
C(7)-O(3)	1.209(6)
C(7)-O(4)	1.318(6)

C(8)-O(4)	1.456(6)
C(8)-C(9)	1.517(7)
C(9)-C(10)	1.528(6)
C(10)-C(22)	1.508(7)
C(11)-O(8)	1.391(7)
C(12)-O(8)	1.371(7)
C(12)-O(7)	1.411(7)
C(13)-O(7)	1.394(6)
C(13)-C(14)	1.514(7)
C(14)-C(24)	1.489(6)
C(15)-C(16)	1.306(8)
C(16)-C(19)	1.493(7)
C(16)-C(17)	1.494(7)
C(17)-O(6)	1.422(6)
C(18)-O(6)	1.432(6)
C(18)-N(2)	1.430(6)
C(18)-C(19)	1.534(7)
C(19)-C(20)	1.546(8)
C(20)-C(21)	1.513(7)
C(21)-C(22)	1.531(7)
C(22)-N(2)	1.480(6)
C(22)-C(23)	1.499(7)
C(23)-C(24)	1.334(6)
C(24)-C(25)	1.494(7)
C(25)-O(5)	1.215(5)
C(25)-N(2)	1.378(6)
N(1)-O(1)	1.223(6)
N(1)-O(2)	1.224(6)

C(6)-C(1)-C(2)	121.7(5)
C(6)-C(1)-N(1)	119.1(5)
C(2)-C(1)-N(1)	119.2(5)
C(3)-C(2)-C(1)	118.9(5)
C(2)-C(3)-C(4)	121.0(5)
C(3)-C(4)-C(5)	119.2(5)
C(3)-C(4)-C(7)	118.4(4)

C(5)-C(4)-C(7)	122.4(5)
C(6)-C(5)-C(4)	120.2(5)
C(1)-C(6)-C(5)	119.0(5)
O(3)-C(7)-O(4)	124.8(5)
O(3)-C(7)-C(4)	122.7(5)
O(4)-C(7)-C(4)	112.5(4)
O(4)-C(8)-C(9)	108.1(4)
C(8)-C(9)-C(10)	113.0(4)
C(22)-C(10)-C(9)	115.8(4)
O(8)-C(12)-O(7)	114.9(5)
O(7)-C(13)-C(14)	111.3(4)
C(24)-C(14)-C(13)	111.1(4)
C(15)-C(16)-C(19)	128.7(5)
C(15)-C(16)-C(17)	125.0(5)
C(19)-C(16)-C(17)	106.3(4)
O(6)-C(17)-C(16)	106.4(4)
O(6)-C(18)-N(2)	110.1(4)
O(6)-C(18)-C(19)	105.8(4)
N(2)-C(18)-C(19)	114.6(4)
C(16)-C(19)-C(18)	100.8(4)
C(16)-C(19)-C(20)	112.2(5)
C(18)-C(19)-C(20)	113.6(4)
C(21)-C(20)-C(19)	112.7(4)
C(20)-C(21)-C(22)	111.8(4)
N(2)-C(22)-C(23)	101.0(4)
N(2)-C(22)-C(10)	112.6(4)
C(23)-C(22)-C(10)	110.7(4)
N(2)-C(22)-C(21)	107.0(4)
C(23)-C(22)-C(21)	112.5(4)
C(10)-C(22)-C(21)	112.4(4)
C(24)-C(23)-C(22)	112.3(4)
C(23)-C(24)-C(14)	130.0(5)
C(23)-C(24)-C(25)	108.4(4)
C(14)-C(24)-C(25)	121.6(4)
O(5)-C(25)-N(2)	125.5(5)
O(5)-C(25)-C(24)	128.3(5)

N(2)-C(25)-C(24)	106.1(4)
O(1)-N(1)-O(2)	123.1(5)
O(1)-N(1)-C(1)	118.7(5)
O(2)-N(1)-C(1)	118.2(5)
C(25)-N(2)-C(18)	123.7(4)
C(25)-N(2)-C(22)	112.2(4)
C(18)-N(2)-C(22)	122.6(4)
C(7)-O(4)-C(8)	117.2(4)
C(17)-O(6)-C(18)	109.9(3)
C(13)-O(7)-C(12)	113.8(4)
C(12)-O(8)-C(11)	112.5(5)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for jd01. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22} U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	69(3)	66(2)100(3)	16(2)	10(3)	6(2)
C(2)	74(3)	79(3)104(4)	6(2)	21(3)	12(2)
C(3)	75(3)	79(3)101(4)	4(3)	8(3)	12(2)
C(4)	62(3)	76(3)97(3)	20(2)	18(2)	15(2)
C(5)	77(3)	91(3)96(4)	11(3)	20(3)	23(3)
C(6)	71(3)	76(3)101(4)	9(2)	20(3)	17(2)
C(7)	66(3)	71(3)110(4)	12(2)	12(3)	10(2)
C(8)	86(4)	110(4)	99(4)	13(3)	1(3) 31(3)
C(9)	84(3)	94(3)86(3)	11(2)	9(2)	29(3)
C(10)	60(3)	95(3)87(3)	5(2)	16(2)	7(2)
C(11)	110(5)	119(5)	138(5)	-14(4)	-1(4) 33(4)
C(12)	104(5)	98(4)118(4)	17(3)	-2(4)	22(3)
C(13)	105(4)	114(4)	78(3)	-8(3)	6(3) 24(3)
C(14)	82(3)	75(3)90(3)	2(2)	12(3)	-1(2)
C(15)	140(6)	102(4)	157(6)	34(4)	-40(5) 14(4)
C(16)	85(3)	88(3)99(4)	22(3)	3(3)	10(3)
C(17)	93(4)	81(3)94(4)	10(2)	9(3)	11(3)
C(18)	66(3)	78(3)103(3)	14(3)	9(3)	5(2)

C(19)	88(4)	79(3)111(4)	20(3)	15(3)	17(3)	
C(20)	95(4)	85(3)103(4)	23(3)	13(3)	-7(3)	
C(21)	73(3)	90(3)107(4)	6(3)	19(3)	-12(2)	
C(22)	63(3)	88(3)100(3)	13(3)	22(2)	6(2)	
C(23)	68(3)	99(3)94(3)	3(3)	6(3)	-6(2)	
C(24)	67(3)	68(2)86(3)	2(2)	15(2)	0(2)	
C(25)	74(3)	74(3)93(3)	7(2)	21(3)	-1(2)	
N(1)	87(3)	84(3)104(3)	5(2)	5(3)	12(2)	
N(2)	65(2)	74(2)91(3)	7(2)	20(2)	3(2)	
O(1)	117(3)	118(3)	102(3)	-13(2)	6(2)	14(2)
O(2)	81(3)	167(4)	122(3)	-6(3)	-6(2)	35(3)
O(3)	71(2)	150(3)	117(3)	-5(2)	8(2)	31(2)
O(4)	83(2)	94(2)90(2)	-4(2)	3(2)	28(2)	
O(5)	76(2)	139(3)	110(3)	10(2)	27(2)	16(2)
O(6)	82(2)	76(2)105(2)	21(2)	6(2)	6(2)	
O(7)	99(3)	126(3)	98(3)	12(2)	12(2)	4(2)
O(8)	97(3)	114(3)	115(3)	13(2)	7(2)	20(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for jd01.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	4440	6714	10423	102
H(3)	2271	6369	9094	102
H(5)	6448	5319	7525	104
H(6)	8642	5659	8870	97
H(8A)	2202	5533	5270	115
H(8B)	679	4816	5881	115
H(9A)	3965	4091	5041	103
H(9B)	1861	3888	4517	103
H(10A)	2724	3090	6343	97
H(10B)	626	2887	5819	97
H(11A)	-3141	-544	-120	182
H(11B)	-3396	-1253	779	182

H(11C)	-1335 -585	604	182
H(12A)	-2887 1723	1178	127
H(12B)	-2389 1223	172	127
H(13A)	-462 817	2453	118
H(13B)	-449 2029	2446	118
H(14A)	2927 1062	2170	101
H(14B)	2956 2272	2121	101
H(15A)	7832 698	7986	160
H(15B)	8798 1845	8431	160
H(17A)	6405 3312	7567	107
H(17B)	8616 3332	7278	107
H(18)	7334 1915	5311	99
H(19)	6086 642	6269	109
H(20A)	3244 545	7113	115
H(20B)	3303 1761	7156	115
H(21A)	759 990	6073	111
H(21B)	2225 423	5472	111
H(23)	101 1687	4125	107

Table 6. Torsion angles [°] for jd01.

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.4(7)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-178.5(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.5(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-1.5(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	178.7(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	1.7(7)
C(7)-C(4)-C(5)-C(6)	-178.5(4)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0.2(7)
N(1)-C(1)-C(6)-C(5)	178.7(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.8(7)
C(3)-C(4)-C(7)-O(3)	-2.2(7)
C(5)-C(4)-C(7)-O(3)	177.9(5)
C(3)-C(4)-C(7)-O(4)	178.0(4)
C(5)-C(4)-C(7)-O(4)	-1.8(6)
O(4)-C(8)-C(9)-C(10)	68.8(6)

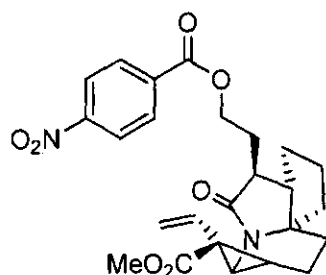
C(8)-C(9)-C(10)-C(22)	-180.0(4)
O(7)-C(13)-C(14)-C(24)	177.9(4)
C(15)-C(16)-C(17)-O(6)	157.4(6)
C(19)-C(16)-C(17)-O(6)	-20.4(5)
C(15)-C(16)-C(19)-C(18)	-146.6(7)
C(17)-C(16)-C(19)-C(18)	31.0(5)
C(15)-C(16)-C(19)-C(20)	92.2(8)
C(17)-C(16)-C(19)-C(20)	-90.2(5)
O(6)-C(18)-C(19)-C(16)	-31.3(5)
N(2)-C(18)-C(19)-C(16)	-152.8(4)
O(6)-C(18)-C(19)-C(20)	89.0(5)
N(2)-C(18)-C(19)-C(20)	-32.6(6)
C(16)-C(19)-C(20)-C(21)	156.7(4)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	43.2(6)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-56.7(6)
C(9)-C(10)-C(22)-N(2)	53.9(6)
C(9)-C(10)-C(22)-C(23)	-58.3(5)
C(9)-C(10)-C(22)-C(21)	175.0(4)
C(20)-C(21)-C(22)-N(2)	56.2(5)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	166.2(4)
C(20)-C(21)-C(22)-C(10)	-68.0(6)
N(2)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.4(5)
C(10)-C(22)-C(23)-C(24)	119.1(5)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-114.2(5)
C(22)-C(23)-C(24)-C(14)	-177.4(4)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	1.4(6)
C(13)-C(14)-C(24)-C(23)	-2.9(7)
C(13)-C(14)-C(24)-C(25)	178.4(4)
C(23)-C(24)-C(25)-O(5)	177.7(5)
C(14)-C(24)-C(25)-O(5)	-3.4(8)
C(23)-C(24)-C(25)-N(2)	-1.8(5)
C(14)-C(24)-C(25)-N(2)	177.1(4)
C(6)-C(1)-N(1)-O(1)	-176.0(4)
C(2)-C(1)-N(1)-O(1)	3.0(6)
C(6)-C(1)-N(1)-O(2)	4.0(7)
C(2)-C(1)-N(1)-O(2)	-177.0(4)

O(5)-C(25)-N(2)-C(18)	-11.6(7)	
C(24)-C(25)-N(2)-C(18)		168.0(4)
O(5)-C(25)-N(2)-C(22)	-177.9(5)	
C(24)-C(25)-N(2)-C(22)		1.6(5)
O(6)-C(18)-N(2)-C(25)	114.6(4)	
C(19)-C(18)-N(2)-C(25)		-126.3(5)
O(6)-C(18)-N(2)-C(22)	-80.5(5)	
C(19)-C(18)-N(2)-C(22)		38.7(6)
C(23)-C(22)-N(2)-C(25)		-0.8(5)
C(10)-C(22)-N(2)-C(25)		-118.9(5)
C(21)-C(22)-N(2)-C(25)		117.0(4)
C(23)-C(22)-N(2)-C(18)		-167.3(4)
C(10)-C(22)-N(2)-C(18)		74.6(5)
C(21)-C(22)-N(2)-C(18)		-49.5(6)
O(3)-C(7)-O(4)-C(8)	1.4(7)	
C(4)-C(7)-O(4)-C(8)	-178.8(4)	
C(9)-C(8)-O(4)-C(7)	-144.6(4)	
C(16)-C(17)-O(6)-C(18)		-0.3(5)
N(2)-C(18)-O(6)-C(17)	144.6(4)	
C(19)-C(18)-O(6)-C(17)		20.2(5)
C(14)-C(13)-O(7)-C(12)		179.3(4)
O(8)-C(12)-O(7)-C(13)	-66.1(6)	
O(7)-C(12)-O(8)-C(11)	-71.7(6)	

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

ANNEXE 5 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ 3-116

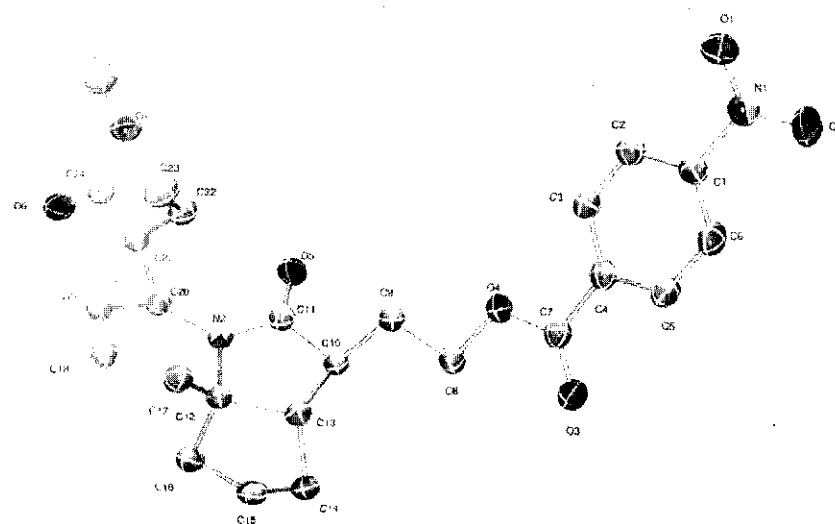
Ester *p*-nitrobenzoïque (3-116)



Crystallography:

Experimental : The crystals were grown by slow evaporation of a CH_2Cl_2 /Hexanes mixture at room temperature. One single crystal of $0.20 \times 0.30 \times 0.40 \text{ mm}^3$ was mounted using a glass fiber on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using omega scans at 293(2) K. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F^2 with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model.

- (1) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.
- (2) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.
- (3) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.
- (4) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.



Ellipsoid probability set at 30%.

Table 1. Crystal data and structure refinement for jd6021.

Identification code	jd6021	
Empirical formula	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₇	
Formula weight	468.49	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54176 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 7.5949(10) Å	α = 93.716(11)°.
	b = 7.9693(14) Å	β = 91.286(9)°.
	c = 19.5864(19) Å	γ = 100.428(12)°.
Volume	1162.7(3) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.338 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.815 mm ⁻¹	

F(000) 496
 Crystal size 0.40 x 0.30 x 0.20 mm³
 Theta range for data collection 2.26 to 69.75°.
 Index ranges -9 ≤ h ≤ 9, 0 ≤ k ≤ 9, -23 ≤ l ≤ 23
 Reflections collected 4355
 Independent reflections 4355 [R(int) = 0.0000]
 Completeness to theta = 69.75° 99.1 %
 Absorption correction Psi-Scan
 Max. and min. transmission 0.8539 and 0.7363
 Refinement method Full-matrix least-squares on F²
 Data / restraints / parameters 4355 / 0 / 308
 Goodness-of-fit on F² 1.000
 Final R indices [I > 2sigma(I)] R1 = 0.0739, wR2 = 0.1915
 R indices (all data) R1 = 0.1330, wR2 = 0.2228
 Extinction coefficient 0.051(4)
 Largest diff. peak and hole 0.288 and -0.204 e.Å⁻³

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for jd6021. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	12243(5)6190(4)		4066(2)	76(1)
C(2)	12333(5)6557(5)		4766(2)	78(1)
C(3)	10936(5)7215(4)		5058(2)	75(1)
C(4)	9470(5)7434(4)		4662(2)	72(1)
C(5)	9417(6)7001(5)		3959(2)	83(1)
C(6)	10835(6)6388(5)		3658(2)	87(1)
C(7)	7931(5)8139(4)		4958(2)	73(1)
C(8)	6697(5)9037(5)		5994(2)	75(1)
C(9)	7156(5)9031(4)		6745(2)	70(1)
C(10)	5788(4)9679(4)		7204(2)	66(1)
C(11)	6422(5)9755(4)		7942(2)	69(1)
C(12)	3449(4)8126(5)		7914(2)	68(1)
C(13)	3893(4)8585(5)		7166(2)	71(1)
C(14)	2437(5)9566(6)		6954(2)	92(1)

C(15)	2069(6)10504(6)	7617(2)	93(1)
C(16)	1962(5)9129(5)	8120(2)	85(1)
C(17)	3017(5)6239(5)	8027(2)	78(1)
C(18)	2860(6)5922(5)	8789(2)	90(1)
C(19)	4237(5)7062(5)	9259(2)	77(1)
C(20)	5336(5)8607(4)	9011(2)	67(1)
C(21)	6251(5)7130(5)	9206(2)	70(1)
C(22)	7012(5)6089(5)	8672(2)	80(1)
C(23)	6769(7)4434(5)	8623(2)	103(1)
C(24)	7283(5)7582(5)	9866(2)	77(1)
C(25)	10120(6)7828(6)	10438(2)	105(1)
N(1)	13797(5)5572(4)	3752(2)	89(1)
N(2)	5138(4)8855(3)	8299(1)	66(1)
O(1)	14789(4)4970(4)	4113(2)	103(1)
O(2)	13951(6)5709(5)	3143(2)	135(1)
O(3)	6713(4)8488(4)	4631(1)	91(1)
O(4)	8106(3)8340(3)	5642(1)	80(1)
O(5)	7900(3)10486(3)	8181(1)	83(1)
O(6)	6731(4)8243(4)	10370(1)	99(1)
O(7)	8941(4)7253(4)	9840(1)	92(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for jd6021.

C(1)-C(6)	1.358(5)
C(1)-C(2)	1.381(5)
C(1)-N(1)	1.489(5)
C(2)-C(3)	1.385(5)
C(3)-C(4)	1.387(5)
C(4)-C(5)	1.395(5)
C(4)-C(7)	1.498(5)
C(5)-C(6)	1.388(6)
C(7)-O(3)	1.197(4)
C(7)-O(4)	1.338(4)
C(8)-O(4)	1.459(4)
C(8)-C(9)	1.506(4)
C(9)-C(10)	1.527(5)

C(10)-C(11)	1.507(5)
C(10)-C(13)	1.540(5)
C(11)-O(5)	1.235(4)
C(11)-N(2)	1.341(4)
C(12)-N(2)	1.477(4)
C(12)-C(17)	1.512(5)
C(12)-C(16)	1.543(5)
C(12)-C(13)	1.562(4)
C(13)-C(14)	1.530(5)
C(14)-C(15)	1.513(6)
C(15)-C(16)	1.513(5)
C(17)-C(18)	1.533(5)
C(18)-C(19)	1.507(5)
C(19)-C(20)	1.474(5)
C(19)-C(21)	1.526(5)
C(20)-N(2)	1.430(4)
C(20)-C(21)	1.535(5)
C(21)-C(24)	1.485(5)
C(21)-C(22)	1.485(5)
C(22)-C(23)	1.295(5)
C(24)-O(6)	1.208(4)
C(24)-O(7)	1.334(4)
C(25)-O(7)	1.454(5)
N(1)-O(1)	1.203(4)
N(1)-O(2)	1.211(4)

C(6)-C(1)-C(2)	123.3(4)
C(6)-C(1)-N(1)	119.4(4)
C(2)-C(1)-N(1)	117.3(4)
C(1)-C(2)-C(3)	117.8(4)
C(2)-C(3)-C(4)	120.8(3)
C(3)-C(4)-C(5)	119.3(4)
C(3)-C(4)-C(7)	122.5(3)
C(5)-C(4)-C(7)	118.2(3)
C(6)-C(5)-C(4)	120.3(4)
C(1)-C(6)-C(5)	118.5(4)

O(3)-C(7)-O(4)	124.3(4)
O(3)-C(7)-C(4)	124.9(3)
O(4)-C(7)-C(4)	110.8(3)
O(4)-C(8)-C(9)	105.3(3)
C(8)-C(9)-C(10)	113.2(3)
C(11)-C(10)-C(9)	109.6(3)
C(11)-C(10)-C(13)	105.8(3)
C(9)-C(10)-C(13)	116.0(3)
O(5)-C(11)-N(2)	125.0(3)
O(5)-C(11)-C(10)	126.0(3)
N(2)-C(11)-C(10)	109.1(3)
N(2)-C(12)-C(17)	107.7(3)
N(2)-C(12)-C(16)	110.3(3)
C(17)-C(12)-C(16)	114.4(3)
N(2)-C(12)-C(13)	102.7(3)
C(17)-C(12)-C(13)	115.9(3)
C(16)-C(12)-C(13)	105.1(3)
C(14)-C(13)-C(10)	113.4(3)
C(14)-C(13)-C(12)	104.5(3)
C(10)-C(13)-C(12)	106.3(3)
C(15)-C(14)-C(13)	103.2(3)
C(16)-C(15)-C(14)	102.4(3)
C(15)-C(16)-C(12)	104.8(3)
C(12)-C(17)-C(18)	111.9(3)
C(19)-C(18)-C(17)	115.1(3)
C(20)-C(19)-C(18)	120.4(3)
C(20)-C(19)-C(21)	61.5(2)
C(18)-C(19)-C(21)	123.4(3)
N(2)-C(20)-C(19)	116.5(3)
N(2)-C(20)-C(21)	117.6(3)
C(19)-C(20)-C(21)	60.9(2)
C(24)-C(21)-C(22)	117.6(3)
C(24)-C(21)-C(19)	114.3(3)
C(22)-C(21)-C(19)	122.1(3)
C(24)-C(21)-C(20)	110.5(3)
C(22)-C(21)-C(20)	120.5(3)

C(19)-C(21)-C(20)	57.6(2)
C(23)-C(22)-C(21)	124.9(4)
O(6)-C(24)-O(7)	122.5(4)
O(6)-C(24)-C(21)	124.5(4)
O(7)-C(24)-C(21)	112.9(3)
O(1)-N(1)-O(2)	124.9(4)
O(1)-N(1)-C(1)	118.6(4)
O(2)-N(1)-C(1)	116.5(4)
C(11)-N(2)-C(20)	123.5(3)
C(11)-N(2)-C(12)	115.9(3)
C(20)-N(2)-C(12)	120.6(3)
C(7)-O(4)-C(8)	116.2(3)
C(24)-O(7)-C(25)	116.8(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for jd6021. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22} U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}	
C(1)	82(3)	63(2)85(2)	12(2)	14(2)	17(2)	
C(2)	79(2)	75(2)80(2)	8(2)	3(2)	13(2)	
C(3)	83(2)	76(2)66(2)	4(2)	1(2)	14(2)	
C(4)	86(2)	61(2)70(2)	10(2)	10(2)	15(2)	
C(5)	101(3)	88(3)67(2)	10(2)	0(2)	32(2)	
C(6)	114(3)	88(3)66(2)	4(2)	9(2)	34(2)	
C(7)	83(3)	67(2)70(2)	11(2)	7(2)	14(2)	
C(8)	82(2)	77(2)70(2)	11(2)	14(2)	23(2)	
C(9)	67(2)	78(2)69(2)	12(2)	6(2)	17(2)	
C(10)	67(2)	69(2)67(2)	12(2)	5(2)	21(2)	
C(11)	73(2)	70(2)67(2)	6(2)	3(2)	20(2)	
C(12)	57(2)	84(2)63(2)	10(2)	-4(2)	12(2)	
C(13)	65(2)	82(2)64(2)	8(2)	-2(2)	12(2)	
C(14)	76(2)	133(3)	79(2)	24(2)	1(2)	41(2)
C(15)	79(3)	115(3)	98(3)	14(2)	2(2)	47(2)
C(16)	74(2)	114(3)	72(2)	6(2)	3(2)	29(2)

C(17)	70(2)	84(2)79(2)	11(2)	-5(2)	6(2)	
C(18)	80(3)	103(3)	87(3)	29(2)	3(2)	5(2)
C(19)	66(2)	99(3)67(2)	14(2)	3(2)	18(2)	
C(20)	73(2)	74(2)59(2)	7(2)	0(2)	21(2)	
C(21)	66(2)	81(2)66(2)	9(2)	-2(2)	20(2)	
C(22)	91(3)	80(3)74(2)	6(2)	3(2)	30(2)	
C(23)	127(4)	86(3)101(3)	9(2)	-1(3)	37(3)	
C(24)	81(2)	84(2)70(2)	16(2)	-2(2)	24(2)	
C(25)	79(3)	137(4)	98(3)	16(3)	-25(2)	18(3)
N(1)	103(3)	72(2)97(3)	11(2)	17(2)	28(2)	
N(2)	65(2)	75(2)60(2)	10(1)	-1(1)	14(1)	
O(1)	98(2)	93(2)121(2)	1(2)	1(2)	33(2)	
O(2)	178(4)	154(3)	101(2)	35(2)	53(2)	87(3)
O(3)	100(2)	104(2)	75(2)	11(1)	4(2)	35(2)
O(4)	81(2)	94(2)68(2)	6(1)	10(1)	24(1)	
O(5)	70(2)	93(2)83(2)	1(1)	-3(1)	5(1)	
O(6)	95(2)	135(2)	72(2)	-5(2)	-6(1)	42(2)
O(7)	77(2)	120(2)	83(2)	4(2)	-9(1)	33(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for jd6021.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	13298	6368	5032	94
H(3)	10982	7512	5526	90
H(5)	8428	7122	3691	100
H(6)	10821	6120	3189	105
H(8A)	5534	8333	5879	90
H(8B)	6677	10192	5868	90
H(9A)	8323	9743	6845	84
H(9B)	7236	7875	6851	84
H(10)	5699	10839	7088	79
H(13)	3848	7547	6864	85
H(14A)	2862	10362	6614	111

H(14B)	1372 8791	6772	111
H(15A)	3032 11456	7746	112
H(15B)	950 10922	7583	112
H(16A)	797 8386	8085	102
H(16B)	2172 9632	8585	102
H(17A)	3951 5683	7838	94
H(17B)	1898 5736	7786	94
H(18A)	1678 6072	8929	108
H(18B)	2954 4741	8847	108
H(19)	3848 7216	9729	92
H(20)	5541 9636	9326	81
H(22)	7715 6669	8348	96
H(23A)	6074 3810	8938	123
H(23B)	7291 3870	8274	123
H(25A)	11270 7523	10361	157
H(25B)	9611 7292	10831	157
H(25C)	10258 9047	10515	157

Table 6. Torsion angles [°] for jd6021.

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-2.3(6)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	176.8(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	2.3(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.6(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	179.9(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.3(6)
C(7)-C(4)-C(5)-C(6)	178.2(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.4(6)
N(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-178.7(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	1.4(6)
C(3)-C(4)-C(7)-O(3)	173.3(4)
C(5)-C(4)-C(7)-O(3)	-6.1(6)
C(3)-C(4)-C(7)-O(4)	-6.2(5)
C(5)-C(4)-C(7)-O(4)	174.3(3)
O(4)-C(8)-C(9)-C(10)	-178.4(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-175.7(3)

C(8)-C(9)-C(10)-C(13)	64.6(4)
C(9)-C(10)-C(11)-O(5)	52.7(5)
C(13)-C(10)-C(11)-O(5)	178.4(3)
C(9)-C(10)-C(11)-N(2)	-125.5(3)
C(13)-C(10)-C(11)-N(2)	0.2(4)
C(11)-C(10)-C(13)-C(14)	116.9(3)
C(9)-C(10)-C(13)-C(14)	-121.4(3)
C(11)-C(10)-C(13)-C(12)	2.7(3)
C(9)-C(10)-C(13)-C(12)	124.4(3)
N(2)-C(12)-C(13)-C(14)	-124.5(3)
C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	118.4(3)
C(16)-C(12)-C(13)-C(14)	-9.0(4)
N(2)-C(12)-C(13)-C(10)	-4.4(3)
C(17)-C(12)-C(13)-C(10)	-121.5(3)
C(16)-C(12)-C(13)-C(10)	111.1(3)
C(10)-C(13)-C(14)-C(15)	-82.1(4)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	33.2(4)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-45.1(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(12)	39.3(4)
N(2)-C(12)-C(16)-C(15)	91.6(3)
C(17)-C(12)-C(16)-C(15)	-146.8(3)
C(13)-C(12)-C(16)-C(15)	-18.5(4)
N(2)-C(12)-C(17)-C(18)	57.7(4)
C(16)-C(12)-C(17)-C(18)	-65.4(4)
C(13)-C(12)-C(17)-C(18)	172.1(3)
C(12)-C(17)-C(18)-C(19)	-40.8(5)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	14.0(5)
C(17)-C(18)-C(19)-C(21)	-60.0(5)
C(18)-C(19)-C(20)-N(2)	-5.7(5)
C(21)-C(19)-C(20)-N(2)	108.3(3)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-114.1(4)
C(20)-C(19)-C(21)-C(24)	99.7(3)
C(18)-C(19)-C(21)-C(24)	-150.9(3)
C(20)-C(19)-C(21)-C(22)	-108.2(4)
C(18)-C(19)-C(21)-C(22)	1.2(5)
C(18)-C(19)-C(21)-C(20)	109.4(4)

N(2)-C(20)-C(21)-C(24)	147.0(3)
C(19)-C(20)-C(21)-C(24)	-106.4(3)
N(2)-C(20)-C(21)-C(22)	4.3(5)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	110.9(4)
N(2)-C(20)-C(21)-C(19)	-106.6(4)
C(24)-C(21)-C(22)-C(23)	86.5(5)
C(19)-C(21)-C(22)-C(23)	-64.8(5)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-133.4(4)
C(22)-C(21)-C(24)-O(6)	-170.9(4)
C(19)-C(21)-C(24)-O(6)	-17.4(6)
C(20)-C(21)-C(24)-O(6)	45.3(5)
C(22)-C(21)-C(24)-O(7)	12.0(5)
C(19)-C(21)-C(24)-O(7)	165.5(3)
C(20)-C(21)-C(24)-O(7)	-131.9(3)
C(6)-C(1)-N(1)-O(1)	-160.4(4)
C(2)-C(1)-N(1)-O(1)	20.5(5)
C(6)-C(1)-N(1)-O(2)	19.1(5)
C(2)-C(1)-N(1)-O(2)	-160.0(4)
O(5)-C(11)-N(2)-C(20)	-0.9(5)
C(10)-C(11)-N(2)-C(20)	177.3(3)
O(5)-C(11)-N(2)-C(12)	178.4(3)
C(10)-C(11)-N(2)-C(12)	-3.4(4)
C(19)-C(20)-N(2)-C(11)	-154.1(3)
C(21)-C(20)-N(2)-C(11)	-84.7(4)
C(19)-C(20)-N(2)-C(12)	26.6(4)
C(21)-C(20)-N(2)-C(12)	96.0(4)
C(17)-C(12)-N(2)-C(11)	127.8(3)
C(16)-C(12)-N(2)-C(11)	-106.6(3)
C(13)-C(12)-N(2)-C(11)	5.0(4)
C(17)-C(12)-N(2)-C(20)	-52.9(4)
C(16)-C(12)-N(2)-C(20)	72.7(4)
C(13)-C(12)-N(2)-C(20)	-175.7(3)
O(3)-C(7)-O(4)-C(8)	-0.2(5)
C(4)-C(7)-O(4)-C(8)	179.4(3)
C(9)-C(8)-O(4)-C(7)	176.8(3)
O(6)-C(24)-O(7)-C(25)	-3.8(6)

C(21)-C(24)-O(7)-C(25)

173.4(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: